BULLETIN

DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE

POUR L'ÉTUDE

DU CANCER

BULLETIN

DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE
POUR L'ÉTUDE

DU CANCER

Publié sous la Direction
de

CH. OBERLING
Secrétaire général.

SIMONE LABORDE
Secrétaire.

33e Année — Tome 29
1940

MASSON ET Cie, EDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, Paris

Medical Library
JUN 3 1940

BULLETIN

DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE

DU CANCER

Publié sous la Direction

de

CH. OBERLING
Secrétaire général.

SIMONE LABORDE
Secrétaire.

33e Année — Tome 29
N° 1 — Janvier-Février 1940

MASSON ET Cie, EDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, Paris

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU CANCER

Les séances ont lieu le troisième lundi du mois à 17 heures, au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine, pendant les mois de janvier, février, mars (ou avril), mai, juin et décembre.

Tirages à part. — Les auteurs peuvent obtenir, à leurs frais, des tirés à part en indiquant le chiffre d'une façon très apparente sur leurs manuscrits.

Prix de l'abonnement pour 1940 (MASSON ET Cie, EDITEURS) :

FRANCE : **120** fr. — *Prix du Numéro :* **22** fr.

Prix du changement d'adresse : **1** fr.

ETRANGER : **$ 3.65**

Pour l'Etranger, le paiement doit être fait en dollars, *ou en toutes autres monnaies étrangères,* au cours du dollar au moment du règlement.

Adresser toutes communications concernant la *rédaction du Bulletin* à Mme le Dr SIMONE LABORDE, 15, rue de Bourgogne, Paris (7e).

et tout ce qui concerne l'*administration* à la librairie Masson et Cie, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (6e). — Tél. Danton, 56.11 — 56.12 — 56.13. Inter-Danton 31. — Compte postal n° 599.

Les membres de l'Association sont priés d'adresser leur cotisation annuelle à M. le *Trésorier de l'Association française pour l'Etude du Cancer,* M. le Dr J. BELOT, 213, Boulevard Saint-Germain, Paris (7e). — Tél. Littré 86-88. — Compte postal : Paris 1659-86.

ASSOCIATION FRANÇAISE

POUR

L'ÉTUDE DU CANCER

JANVIER-FEVRIER 1940

SOMMAIRE

ATHIAS (M.) et Mlle FURTADO DIAZ. — L'atypie cellulaire dans les sarcomes provoqués par le méthylcholantrène chez les Muridés. Note préliminaire... 90

BABLET (J.) et SICÉ (A.). — A propos de quelques tumeurs malignes observées au Soudan français..... 77

BOSC (F.-J.). — Caractères généraux des maladies à virus cancérigènes (maladies bryocytiques ou à sporozoaires)..... 94

DUCUING (J.). — Les grands syndromes douloureux d'envahissement osseux dans le cancer du sein..... 37

FIRKET (J.) et MALTER (A.). — Considérations biologiques sur le cancer du brai..... 24

LABORDE (S.) et BILLIARD (J.). — Le traitement du cancer des paupières..... 59

MAISIN (J.). — La prophylaxie du cancer. Etude expérimentale.. 6

WATERMAN (N.). — Cancer expérimental de l'estomac ; son rapport avec la genèse du cancer de l'estomac humain..... 70

WICKHAM (Y.-L.). — Quelques appareillages accessoires de la curiethérapie..... 88

La prophylaxie du Cancer

Etude expérimentale

PAR

J. MAISIN (Louvain)

I. — Introduction

Quand on a vécu tout entière l'ère du cancer expérimental comme nous l'avons vécue, on se rend compte de la marche des idées en ces derniers vingt ans.

De 1920 à 1930, celui qui osait timidement suggérer, à titre de pure hypothèse de travail, que le cancer expérimentalement provoqué par le goudron pourrait ne pas être un cancer d'irritation locale, était considéré par la cancérologie officielle et orthodoxe comme un fantaisiste dont il était expressément recommandé d'ignorer les travaux ou, en tous cas, de n'en tenir aucun compte.

A partir de 1930, on a timidement prêté l'oreille à ce genre de recherches parce que des faits authentiques, précis, venaient montrer qu'une telle hypothèse n'était pas ridicule, mais avait même un certain bien fondé.

A l'approche de 1940, cette hypothèse a tendance à devenir lentement, mais sûrement, une vérité démontrée que le plus obstiné des classiques devra admettre sous peine de vouloir nier l'évidence.

Nous avons écrit souvent que la découverte de Minot et Murphy au sujet de l'anémie pernicieuse avait contribué, pour une large part, à nous montrer la voie. Une maladie comme l'anémie pernicieuse est due à une déficience d'un principe normalement emmagasiné dans le foie ; l'absence de cette substance empêche la maturation normale des globules rouges

alors que la moelle osseuse présente pourtant une prolifération intense. Dans le cancer, il y a également une prolifération intense de cellules qui ne se différencient pas, ou qui se différencient mal. Il n'y aurait donc rien d'étonnant que le cancer, qui, par certains de ses caractères, se rapproche de l'anémie pernicieuse, soit également dû à un manque d'un principe X nécessaire à la maturation normale des cellules qui se cancérisent. Or, pour l'anémie pernicieuse, on sait que le principe antianémique est d'origine digestive et vraisemblablement formé, selon Castle, par la digestion dans l'estomac de certaines substances, probablement des protéines (facteur extrinsèque), à l'aide d'une autre substance d'origine stomacale, probablement un ferment (facteur intrinsèque).

Dès 1928, nous montrions que le foie renferme des substances poussant à l'éclosion du cancer du goudron chez la souris (1). Ce travail a été confirmé par Mellanby (2), puis par Watson (3), Kreyberg et d'autres. Au cours des années suivantes, nous avons prouvé qu'il existe, dans le cerveau, des substances antiblastiques vis-à-vis du même cancer. Puis nous avons établi, avec divers de nos élèves, que dans n'importe quel organisme il existe, vis-à-vis du cancer du goudron ou vis-à-vis des cancers chimiques produits par substances pures (1.2.5.6. dibenzanthracène, 3.4. benzopyrène, méthylcholanthrène, etc.), un mélange en proportions variées de substances antiblastiques et de substances problastiques (4) (5). Ainsi un organe comme le foie, problastique *in toto* à l'état frais, renferme néanmoins une quantité importante de substances antiblastiques (6). De même, le cerveau comme le thymus, qui, *in toto*, sont antiblastiques, renferment des substances problastiques. Les substances antiblastiques sont thermostables et celles du cerveau résistent à la dessication d'organes très frais (7). On trouve également des substances anti- et problastiques dans la levure de boulangerie (8). C'est la coexistence, dans les divers tissus et dans la levure, de deux types de substances en proportions variées qui rend les recherches difficiles.

Bauman et Rush (9) ont pu, à l'aide de notre technique d'extraction à l'éther, extraire du cerveau des substances antiblastiques vis-à-vis du cancer provoqué par les rayons ultraviolets chez le rat. Il ne s'agit certainement pas de l'action de graisses banales, mais à notre avis de substances antiblastiques spécifiques. Un régime à base de graisses est nettement problastique.

Récemment, l'école japonaise a publié une série remarquable de travaux montrant l'influence inhibante de certains régimes sur la production du cancer du foie du rat.

Kinosita (10) prouve qu'un régime au riz non décortiqué a une influence inhibante (30 %) comparativement au riz décortiqué. Il en est de même du froment total qui, dans une petite série de rats (11), a provoqué une inhibition totale.

Nakahara (12) démontre que du foie desséché au bain-marie est doué de propriétés nettement inhibantes vis-à-vis de l'éclosion du cancer du foie du rat provoqué par le diméthylamidoazobenzol.

II. — Recherches actuelles

Il est donc établi que certaines substances d'apport alimentaire ont une influence dans un sens ou dans l'autre sur l'éclosion des cancers expérimentaux les plus variés (cancer du goudron, cancer des ultra-violets, cancers au 1.2.5.6. dibenzanthracène, 1.2. benzopyrène, méthylcholanthrène, ortoamidoazotoluol, diméthylamidoazobenzol). Ce qu'il faudrait démontrer, pour convaincre les plus incrédules de l'action profonde de la nutrition sur l'éclosion du cancer, c'est :

1° l'action inhibante totale ou quasi totale d'un régime sur un type donné de cancer ;

2° obtenir une action semblable avec des substances pures absorbées par le tube digestif.

Nos recherches, que nous allons exposer, répondent complètement au premier desideratum, incomplètement au second.

I. — Prophylaxie et thérapeutique des cancers du foie chez le rat

A. Prophylaxie du cancer du foie du rat provoqué par l'orthoamidoazotoluol

En 1932, avec notre élève Vassiliadis, nous mîmes 100 cas en expérience. Ils reçurent chaque jour 1 centigramme d'orthoamidoazotoluol mélangé à leur nourriture, laquelle consistait en une bouillie semi-solide de farine de seigle totale et d'eau.

Ils recevaient en outre, deux fois par semaine, du grain germé et une ou deux fois par semaine, du muscle de bœuf haché. Cette alimentation, ainsi que le produit cancérigène, leur furent continués jusqu'à la mort. Le dernier rat mourut 700 jours après le début de l'expérience. Tous furent autopsiés, aucun ne présenta de cancer du foie. Nous en avions conclu, à l'époque, que l'ortho-amidoazotoluol n'était que faiblement cancérigène et, probablement, pour certaines espèces de rats seulement, puisque Yoshida obtenait, au Japon, relativement aisément du cancer. Au cours des discussions au Congrès du Cancer de Bruxelles, en 1936, nous avions signalé ces résultats, mais n'avions pas cru devoir les publier.

Au cours de cette expérience avec le régime indiqué ci-dessus, il nous a donc été totalement impossible de provoquer du cancer chez 100 animaux recevant journellement, jusqu'à la mort, 1 centigramme de substance cancérigène.

B. Prophylaxie du cancer du foie du rat provoqué par le diméthylazobenzol

Dès la découverte du « butter yellow », nous avons voulu, avec cette substance cangérigène, refaire (13) une expérience du même type dans le but de découvrir la cause de la résistance de nos animaux au cancer du foie.

Nos recherches concernant l'influence de l'alimentation sur le cancer au benzènepyrène nous avaient, en effet, montré que notre régime de base, constitué par la farine de seigle, renfermait des substances antiblastiques et nous avions signalé ce fait dans notre rapport au Congrès International de 1936 (14).

Nous avons nourri 200 rats à la farine de seigle complète à laquelle nous mélangions de l'huile d'olive et du « butter yellow » (diméthylaminoazobenzol). Chaque rat reçoit par jour 1 centigramme de produit cancérigène.

Un autre groupe de 75 rats est nourri de riz poli bouilli auquel nous ajoutons de l'huile d'olive et de la substance cancérigène de façon à ce que chaque rat reçoive également chaque jour 1 centigramme de « butter yellow ».

Voici les résultats détaillés, chiffrés dans le tableau ci-joint :

TABLEAU I

DATE DE RELEVÉS	FARINE DE SEIGLE					RIZ POLI				
	N. rats morts		N. Hépatomes		Nombre total de rats survivants	N. rats morts		N. Hépatomes		Nombre total de rats survivants
	Total	Dans l'interv.	Total	Dans l'interv.		Total	Dans l'interv.	Total	Dans l'interv.	
30 j.....	29	29	—	—	171	33	33	—	—	42
60 j.....	94	65	—	—	106	35	2	—	—	40
62 j.....	97	3	—	—	103	36	1	1	1	39
110 j.....	104	7	—	—	96	39	3	4	3	36
120 j.....	117	13	—	—	83	60	21	25	21	15 (**)
200 j.....	138	21	—	—	62					
220 j.....	148	10	1 ?	1 ?	52 (*)					

Les différences sont frappantes. A partir du 60e jour, tous les rats nourris au riz et qui sont morts étaient porteurs de cancers complètement développés avec ou sans cirrhose.

Parmi les rats nourris à la farine de seigle totale, 165 sont mort au 250e jour, et parmi eux deux seulement ont présenté un cancer. Un de ces animaux avait le foie parasité par un toema crassicolis.

Cette expérience est donc frappante : au 120e jour, 100 % des rats morts nourris au riz sont porteurs de cancer, alors qu'aucun des rats nourris à la farine complète n'a présenté de tumeur. Il faut attendre le 220e jour pour voir un cancer apparaître, ce qui donne un pourcentage de 1 % d'animaux cancéreux au 250e jour ! Il faut avoir vu personnellement ces différences pour en bien saisir l'importance.

Au 120e jour, 15 rats restaient vivants dans le groupe au riz poli, nous les avons considérés comme tous atteints de cancers puisque tous leurs congénères morts à cette date s'étaient montrés cancéreux. Nous nous en sommes servis pour faire l'expérience suivante :

C. Traitement du cancer au diméthylaminoazobenzène

Les 15 rats survivants de l'expérience précédente sont divisés en trois groupes :

Un premier groupe de 5 rats reçoit journellement du riz poli additionné d'huile d'olive, mais sans « butter yellow ». Un mois après le début de l'expérience, un animal est mort, porteur d'un énorme cancer du foie, les autres sont mourants. De cette expérience, on peut donc conclure, en toute certitude, que ce type de cancer du foie du rat est un vrai cancer ; il continue son évolution même après la suppression de l'administration du corps cancérigène et tue l'animal par destruction de l'organe atteint, cachexie et métastases.

Un second groupe de 5 rats reçoit comme alimentation du

Notes de la page 10

(1) Ces 52 rats sont toujours en vie et ne présentent aucun symptôme. Ils sont maintenus en observation.

(2) Ces 15 rats sont toujours en vie mais sont très cachectiques. Ils sont soumis, à l'heure actuelle, à des essais thérapeutiques.

riz poli et de l'huile d'olive. En plus, tous les 2 jours, nous injectons à chaque animal, par voie sous-cutanée, 1 centigramme d'aneurine Merck. Un mois après le début de l'expérience, un animal est mort portant un cancer ayant détruit les 9/10e du foie. Les 4 autres animaux sont vivants et ont gagné en poids une moyenne de 95 gr. par animal contre 80 gr. 75 pour les rats du premier groupe. Toutefois, leur état général, tout en étant meilleur que celui des animaux restants du groupe précédent, n'est pas brillant et nous fait prévoir une mort à plus ou moins brève échéance.

Enfin, un troisième groupe de 5 rats est nourri exclusivement à la farine de seigle complète et d'eau. Après un mois de ce régime, les 5 rats sont vivants. Ils ont augmenté de 22 gr. en moyenne après un mois de régime. Leur état général est bon et s'est amélioré depuis le début de l'expérience. L'avenir nous dira le temps qu'ils résisteront.

De cette expérience, on peut conclure que la vitamine B_1, non phosphorilée, est, à elle seule, incapable de maintenir longtemps en vie des animaux atteints de cancer du foie provoqué par le diméthylazobenzol. Par contre, la farine complète de seigle a un effet nettement plus favorable, sans que nous puissions dire plus, l'expérience n'étant pas assez avancée.

II. — La prophylaxie du cancer de la peau chez la souris, provoqué par le benzènepyrène ou le méthylcholanthrène

Nous demandons ici au lecteur de se reporter avant tout à la longue série de travaux que nous avons publiée sur cette question depuis 1928 avec nos élèves. Nous y arrivons à la conclusion que la substance antiblastique est éthérosoluble ou extraite par l'éther et qu'elle est thermostable. On la trouve dans tous les organes, mais particulièrement dans le cerveau et le foie (5, 4, 6, 7, 14). Les nouvelles recherches dont nous allons parler ici ont trait à la démonstration de l'existence, pour ce type de cancer, de substances antiblastiques dans le cortex des graines et aussi à la démonstration de l'effet de certaines vitamines données à l'état pur.

1° *Influence de la B_1*

Ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, dès 1936, nous avions signalé, au Congrès du Cancer de Bruxelles, qu'il nous était facile de trouver des régimes activants comparativement à notre régime de base, composé essentiellement de farine complète de seigle, mais difficile de trouver des régimes plus inhibants. Nous en avions conclu que la farine de seigle devait être relativement riche en principes antiblastiques.

Notre collaboratrice, Mlle Pourbaix, avait, par ailleurs, prouvé que la levure styryl est incapable de fermenter l'acide pyruvique (15). Or, on sait que la carboxylase libérant un CO_2 de l'acide pyruvique a, comme coferment, l'aneurine phosphorylée. Or, l'acide pyruvique dans les cellules cancéreuses se transforme en acide lactique par enlèvement de deux hydrogènes à la cozymase réduite. L'acide pyruvique ne peut plus être transformé en aldéhyde acétique, réaction qui s'effectue normalement dans les cellules normales, or, l'aldéhyde acétique semble être un élément nécessaire à l'élaboration de certaines synthèses importantes pour la santé de la cellule.

Il y a donc intérêt à tester l'action de la B_1 à hautes doses et surtout la B_1 phosphorylée, dans la prophylaxie des cancers chimiques, d'autant plus que les graines si inhibantes pour les cancers du foie sont riches en cette vitamine. Aussi avons-nous, avec nos collaborateurs (16) (17) (Pourbaix, Camerman), testé l'action d'un régime riche en B_1 sur l'évolution du cancer au benzènepyrène de la souris.

Expérience I. — 100 souris contrôles sont soumises au badigeonnage au benzènepyrène à l'aide d'une solution benzénique à 1/200e de benzènepyrène. Elles reçoivent, au cours de chaque badigeonnage, 2 gouttes du produit. Nous faisons trois badigeonnages par semaine et vingt badigeonnages en tout. Chaque souris reçoit ainsi 7 milligrammes de benzènepyrène. Le régime de ces animaux est constitué de farine complète de seigle, viande hachée crue et graines germées.

100 autres souris sont traitées de la même façon et reçoivent le même régime, auquel nous additionnons 20 γ de B_1 et 20 γ de pyrophosphate de soude par jour et par souris. Nous ajoutons du pyrophosphate de soude à la B_1 de façon à faciliter la phosphorylation de celle-ci dans le tube digestif.

TABLEAU II

JOURS	CONTRÔLE			VITAMINE B1			ACIDE NICOTINIQUE		
	Souris surv.	% absolu		Souris surv.	% absolu		Souris surv.	% absolu	
		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers
30 j.....	67	44,-	—	55	1,8	—	52	1,9	—
40 j.....	55	23,6	—	45	28,8	—	42	14,3	—
50 j.....	50	34,5	—	42	40,-	—	39	26,1	—
60 j.....	46	54,3	4,3	39	64,4	—	35	50,-	—
70 j	45	50,9	10,9	38	68,-	6,6	35	52,2	8,5
80 j.....	45	50,9	17,3	36	75,5	10,2	33	61,9	11,4
90 j.....	41	54,5	32,6	35	75,5	17,9	32	61,9	20,-
100 j.....	38	56,3	41,3	34	75,5	20,5	30	61,9	28,5
110 j.....	34	56,3	45,6	33	75,5	25,6	29	61,9	34,2
120 j.....	32	58,1	45,6	30	75,5	28,2	26	64,3	40,-
130 j.....	30	58,1	50,-	27	75,5	38,3	25	66,6	48,5
140 j.....	27	58,1	54,3	22	75,5	43,6	19	66,6	54,2

Voici, consignés dans un tableau, les résultats de cette expérience :

Le groupe recevant en supplément de la vitamine B_1 et du pyrophosphate de soude à raison de 20 γ par jour montre un léger retard dans l'apparition des cancers. A l'époque, nous avions prudemment conclu que peut-être cette vitamine avait-elle une légère action inhibante.

Pour pouvoir conclure avec certitude et vu l'intérêt considérable du problème, nous avons recommencé cette expérience en donnant, non plus 20 γ, mais 200 gamma par jour et par souris, et en ajoutant 500 γ par jour et par souris de pyrophosphate de soude. Voici les résultats de cette expérience (voir tableau ci-contre).

Cette fois, la différence est nette dès le début et tout au long de l'expérience, l'inhibition est de plus ou moins 40 %. Ce qui montre mieux encore cette action inhibante de la B_1, c'est le fait qu'en fin d'expérience (180e jour), il ne reste plus, parmi les « contrôle », que 6 souris indemnes de cancer et survivant dans un piètre état de santé, tandis qu'il reste 25 souris à la B_1, non porteuses de cancers et dans un état de santé superbe. Au cours de l'expérience précédente, nous avions eu un résultat semblable, mais moins marqué. En effet, au 140e jour, il nous restait 22 souris vivantes et 27 dans le groupe « contrôle ». Seulement, dans le groupe à la B_1, nous avons débuté avec 55 souris, alors que le groupe « contrôle » en avait 67.

Nous avons, à l'heure actuelle, une expérience en cours dans laquelle chaque animal reçoit 2.000 gamma de B_1 par jour et une quantité correspondante de pyrophosphate. Celle-ci permettra, pensons-nous, de liquider définitivement la question de la B_1, mais il est évident que l'on devrait donner la B_1 phosphorylée avant de pouvoir conclure, à coup sûr, de la réelle valeur prophylactique de cette substance.

2° *Influence de la nicotinamide.*

Nous avons testé l'action de cette substance au cours de deux expériences. Au cours de la première, avec des doses relativement minimes, 20 γ par jour et par souris et sans pyrophosphate, nous n'avons pas obtenu d'effet marqué (voir tableau II).

Avec 800 γ par jour et par souris et avec 1.500 γ de pyrophosphate par jour et par animal, nous avons obtenu un effet plus marqué (voir tableau III).

Tableau III

Jours	Contrôle			Vitamine B1 pyrophosphate			Amide nicotinique pyrophosphate			Hexosediphosphate de calcium			Nicotinique — acide adénylique pyrophosphate de Na, Chlorure de magnésium		
	Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu	
		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers
50 j..	63	30,1	—	69	21,7	1,4	74	14,8	—	61	9,8	—	78	28,1	—
*60 j..	58	52,3	—	63	35,6	1,5	73	27,2	1,3	61	35,-	3,-	74	35,8	1,3
70 j..	56	66,1	6,8	60	43,8	4,5	71	42,8	1,3	57	49,2	6,2	70	50,6	1,6
80 j..	52	73,8	18,8	58	54,7	4,5	65	48,-	2,7	56	64,6	12,9	68	60,4	8,1
*90 j..	48	78,4	27,-	58	58,9	9,5	62	62,3	15,-	56	69,2	32,7	64	65,4	17,5
100 j..	44	78,4	37,9	56	57,5	17,4	59	62,3	23,2	45	70,-	34,4	56	66,6	25,6
110 j..	39	80,-	51,7	53	60,2	26,3	55	61,3	35,6	40	72,3	44,2	51	67,9	31,-
*120 j..	33	80,-	55,1	48	60,2	28,5	50	61,3	38,3	37	72,3	49,1	47	67,1	33,6
130 j..	29	80,-	61,-	41	63,-	33,3	38	68,8	41,-	33	73,3	49,1	38	70,3	39,1
140 j..	24	80,-	65,5	37	63,-	38,-	29	68,8	42,4	25	73,8	54,-	31	70,3	41,8
*150 j..	23	80,-	67,2	34	63,-	39,6	27	68,8	45,2	20	73,8	54,-	25	70,3	45,9
*180 j..	6	80,-	72,4	22	64,3	49,2	15	72,7	50,6	—	—	—	—	—	—

La nicotinamide a donc un effet moins net que la B_1 sur le cancer au benzènepyrène de la souris, mais son action est suffisamment nette pour dire que cette substance interfère dans les processus de cancérisation. A la fin de l'expérience (180e jour), il reste 12 souris en vie et en bonne santé contre 5 parmi les « contrôle ».

3° *Influence de l'hexosediphosphate.*

A raison de 200 γ par jour et par animal, nous n'avons obtenu, à la fin de l'expérience, qu'une inhibition négligeable : 10 % au 180e jour comparativement aux « contrôle » (voir tableau III).

4° *Influence de ces divers corps réunis.*

On sait que, dans la cozymase, l'acide adénylique est associé à l'amide nicotinique par l'intermédiaire du ribose et de l'acide phosphorique. Aussi avons-nous ajouté, au cours de cette expérience, de l'acide adénylique au mélange. Chaque animal recevait de la sorte, par jour :

150 γ de B_1.
46 γ de nicotinamide.
340 γ d'acide adénylique.
200 γ d'hexosediphosphate.
30 γ de pyrophosphate.
100 γ de chlorure de magnésium.

Les résultats sont groupés dans le tableau III.

Ce mélange a donc une action inhibante voisine de celle de la B_1 à la dose de 200 γ par jour. Il est vraisemblable qu'elle est due, en grande partie, à la présence de 150 γ par jour et par souris de B_1 et peut-être un peu au reste du mélange. Il a donc eu, non point une action synergique marquée, mais une influence du mélange qui nous permet d'affirmer, une fois de plus, que B_1 et nicotinamide interfèrent dans les processus de cancérisation.

5° *Influence de l'acide glycuronique.*

On sait que beaucoup de corps à formule cyclique s'éliminent dans les urines sous forme de complexes glycuroniques, ainsi le camphre, le bornéol, l'anthracène, la folliculine, la 1.2.5.6.

TABLEAU IV

Jours	Contrôle			Glycuronate de sodium 0,2 mmg. tous les 2 jours, ingest.			Glycuronate de sodium 1 mmg. inject. tous les 15 jours			Glycuronate de sodium 1 mmg. inject. tous les 15 jours		
	Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu		Souris surv.	0/0 absolu	
		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers		Tumeurs	Cancers
60 j...	77	57,5	—	75	36,-	—	66	32,-	—	71	27,4	—
90 j...	68	67,5	25,-	65	58,-	16,-	59	53,-	16,-	68	54,-	19,-
120 j...	58	73,7	39,-	53	63,-	20,-	53	61,-	26,-	61	54,-	27,-
150 ...	40	76,-	51,-	32	67,-	26,-	42	64,-	38,-	47	57,-	41,-
180 j...	28	77,-	58,-	28	67,-	28,-	33	67,-	38,-	44	57,-	43,-

dibenzanthracène. Nous nous sommes dit que les organismes d'animaux intoxiqués par les substances cancérigènes pourraient s'épuiser en acide glycuronique sous l'influence de cette intoxication et qu'en suppléant celui-ci, peut-être diminuerait-on l'action cancérigène du produit.

Nous avons pris quatre groupes d'animaux (18). Un groupe de contrôle, un groupe recevant 0,2 mmgr. d'acide glycuronique *per os* tous les 2 jours, un deuxième recevant 1 milligr. de la même substance en injection tous les 15 jours, et enfin, un troisième groupe recevant 0,1 milligr. d'acide glycuronique en injection tous les 15 jours. Voici les résultats :

Les grosses doses d'acide glycuronique *per os* ont donc une action inhibante voisine de celles des grosses doses de B_1. La survie des animaux est aussi meilleure que celle du groupe « contrôle ». Il faudrait répéter cette expérience avec des doses plus considérables pour pouvoir conclure de la valeur respective des deux substances.

III. — La prophylaxie du sarcome sous-cutané du rat

Nous avons étudié, soit sur le sarcome provoqué par le méthylcholanthrène, soit par le benzènepyrène, l'action de divers régimes. Notre méthode de cancérisation est extrêmement simple. Nous injectons, dans chaque flanc de l'animal en expérience, 1 centigramme de produit cancérigène en suspension dans du lard et nous surveillons nos animaux soumis aux régimes divers. Vers le 90e jour, les sarcomes apparaissent. Ici encore, à l'aide de cette méthode, nous avons pu démontrer que la farine de seigle totale a une action inhibante comparativement à tous les autres groupes nourris de seigle + riz ou seigle + muscle ou seigle + foie. De même, par cette même méthode, nous avons pu prouver l'existence, dans la levure, de substances inhibantes ou activantes suivant le mode d'extraction employé.

Discussion des résultats

Ces recherches, après la série de celles que nous avons faites depuis 13 ans, viennent, une fois de plus, prouver que l'on peut influencer la genèse du cancer par l'alimentation.

Ainsi que nous l'avons écrit jadis, il existe dans beaucoup

d'aliments, et particulièrement dans les viandes, un mélange de substances activantes et de substances inhibantes ; dans certains organes, les unes sont masquées par les autres ou vice-versa.

La nature des substances inhibantes nous était parfaitement inconnue jusqu'à ces derniers temps. On commence, à l'heure actuelle, à se douter de leur nature.

Ce sont des produits dont l'organisme s'épuise lentement sous l'influence de l'intoxication par les substances cancérigènes. Ainsi l'acide glycuronique ou la cystéine. Les frères White viennent de montrer que l'action inhibante des substances cancérigènes sur la croissance des animaux était contrecarrée par l'ingestion de cystéine. Nous venons de prouver qu'en remplaçant l'acide glycuronique éliminé par la substance cancérigène, on diminue l'incidence cancéreuse.

L'acide glycuronique, comme la cystéine, paraissent bien ne pas être spécifiques vis-à-vis du cancer, leur carence ne provoquant pas le cancer.

Les substances cancérigènes, comme d'autres toxiques non cancérigènes de formule chimique voisine, épuisent l'organisme en ces substances, lequel devient ainsi plus susceptible au cancer. Il est même vraisemblable que les substances problastiques, tout comme les substances cancérigènes, sont celles qui épuisent l'organisme en groupements semblables rendant alors l'action des substances cancérigènes plus aisée.

La vitamine B_1 et la nicotinamide paraissent également ne pas être spécifiques, il semble s'agir d'avitaminoses provoquées par l'intoxication aux substances cancérigènes ; avitaminoses qui favorisent, elles aussi, l'action des substances cancérigènes.

Pour la B_1, toutefois, il s'agit d'une action particulièrement nette qui mérite une étude toute spéciale. En effet, on le sait, la B_1 est le groupement prosthétique de la carboxylase et joue donc un rôle direct dans les phénomènes d'oxydations cellulaires qui sont directement lésés dans le cancer. De grosses doses de B_1, mélangées à du pyrophosphate de soude, inhibent de 40 % le développement d'un cancer aussi violent que celui au benzène-pyrène.

On se demande quelle serait l'inhibition de la B_1 phosphorylée donnée à même dose.

Si l'on considère que le cancer du foie du rat est quasi totalement inhibé par de la farine de seigle complète, riche en

complexe B_1, on comprend encore mieux que ce problème mérite une étude approfondie.

La B_1 non phosphorylée, à dose relativement forte, n'inhibe que de 50 % le même cancer du foie. Ce ne peut donc être elle seule qui soit en cause dans le cancer et qui entre en ligne de compte dans le cortex du seigle, de façon à agir d'une manière quasi totipotente, puisque ce cortex, si puissamment antiblastique, renferme moins de B_1 que la quantité qui a été suppléée au cours de ces expériences. Mais il pourrait s'agir de la B_1 phosphorylée ou d'un système dont la B_1 ferait partie et qu'il faudrait suppléer tout entier, en quantité suffisante, pour neutraliser complètement l'action des substances cancérigènes les plus actives. Il se pourrait aussi que la substance spécifiquement antiblastique fût d'une tout autre nature et alors la B_1 ne jouerait qu'un rôle indirect, comme la cystéine ou l'acide glycuronique. Nous attirons tout particulièrement l'attention sur nos travaux d'organoprophylaxie où nous avons prouvé que là ou les substances antiblastiques des organes étaient éthérosolubles, ou, en tout cas, extraites par l'éther. Il est vraisemblable que la substance antiblastique du cortex de seigle est, elle aussi, éthérosoluble. Nos recherches en cours nous fixeront sur ce point. Il serait, en effet, du plus haut intérêt, au point de vue cancérologique, de montrer que ces substances antiblastiques du cortex et des organes appartiennent à un même groupe chimique ou sont même identiques.

Toutefois, l'on pourrait supposer que, comme dans l'anémie pernicieuse, la substance antiblastique soit un produit de digestion normale d'un groupe de substances alimentaires, produit qui, comme pour l'anémie pernicieuse, pourrait se trouver emmagasiné dans certains organes ou certains aliments. Comme le duodénum semble être le siège de la phosphorylation des vitamines du groupe B, il y a lieu de songer, tout particulièrement, au rôle que pourrait jouer le duodénum dans le processus. Il faut aussi songer au foie, organe jouant un rôle capital dans le métabolisme des graines, et au cerveau, réservoir de matières grasses nobles.

De toute façon, nous disposons de faits, en nombres suffisants, pour pouvoir affirmer que le cancer ou, en tout cas, certains cancers, sont des maladies de la nutrition et probablement même des maladies de carence provoquées par des intoxications spécifiques et très variées : par les agents cancérigènes. Pour

être cancérigène, une substance doit, non seulement, pensons-nous, être capable de provoquer une telle carence, mais peut-être interférer, avec l'apomzyme du groupement prosthétique détruit, pour former un nouveau complexe enzymatique imparfait qui permet à la cellule de vivre, mais non plus, d'être réceptrice aux influences régularisatrices ordinaires de la vie harmonique, notamment à la différenciation. Le complexe enzymatique nouveau serait une sorte d'enzyme pervertie comme les virus du sarcome des oiseaux. De tels complexes n'ont pu être encore isolés des tissus des mammifères, mais il se peut que ce soit à cause de leur labilité. Si leur existence était prouvée, tout le groupe des maladies néoplasiques serait unifié.

Un fait capital à démontrer, que ce complexe enzymatique existe ou non, c'est de voir si la modification qu'a subie une cellule au cours de sa cancérisation est une modification réversible ou non, s'il s'agit d'une mutation de certains caractères ou de changements moins profonds.

Nous avons vu, très exceptionnellement, des cancers au benzène-pyrène guérir progressivement par l'administration d'extraits d'organes (foie, cerveau, hypophyse et surrénale), ou en modifiant le pouvoir d'oxydation de l'organisme à l'aide d'injections de peroxydes organiques. Jusqu'ici, nous n'avons pu reproduire systématiquement de telles guérisons, c'est pourquoi nous n'avons jamais publié ces résultats en détail, certains facteurs nous échappant encore. Il sera du plus haut intérêt de montrer si le cancer du foie, dont on fait si facilement la prophylaxie par de la farine de seigle, peut aussi être guéri par ce moyen. Nous serons bientôt à même de répondre à cette question. Mais s'il en était ainsi, on pourrait avoir l'espoir de voir un jour tous les cancers guérir par l'alimentation en corrigeant la carence existante, caractéristique du cancer.

Conclusion

1. La genèse des cancers chimiques est influençable, dans les deux sens, par l'alimentation.

2. Certains cancers tout au moins sont des maladies de carence que l'on peut prévenir en donnant, à l'organisme qu'on cancérise, la substance déficiente caractérisant spécifiquement la carence.

3. Certaines substances pures, comme l'acide glycuronique, la nicotinamide et surtout la B_1, mélangées au pyrophosphate, retardent la cancérisation d'une façon nette. Ce ne sont toutefois pas les substances antiblastiques spécifiques.

4. La ou les substances antiblastiques spécifiques sont solubles dans l'éther et thermostables.

Bibliographie

1. Maisin (J.), François (M.-A.). — *Ann. de Méd.*, 24, 455, 1928.
2. Mellanby (E.). — *Animal report of the Yorkshire Council of British Empire Cancer campaign*, 1931-1932.
3. Watson (A. E.). — *Am. Journ. Cancer*, 19, 389, 1933.
4. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Picard (E.). — *C.R. Soc. Biol.*, 107, 918, 1931.
5. Maisin (J.), Pourbaix (Y.). — *Am. Journ. Canc.*, vol. 24, p. 357, 1935.
6. Maisin (J.), Vassiliadis (H.), Godenir (A.). — *C.R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 259, 1935.
7. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Camerman (J.). — *C.R. Soc. Biol.*, t. 128, p. 806, 1938.
8. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Caeymaex (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, t. 127, 1477, 1938.
9. Baumann (C.), Rush (H.). — *Am. Journ. Canc.*, p. 213, 1939.
10. Kinoshita. — *Journ. Japanes, Soc. Dis. Digest. organs*, vol. 37, 513, 1938.
11. Ando (C.). — *Gann.*, vol. 32, 252, 1938.
12. Nakahara, Mori, Iujiwara. — *Gann.*, vol. 32, p. 465, 1938.
13. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Cuvelier (E.). — *C.R. Soc. Biol.*, séance du 17 juillet 1939.
14. Maisin (J.), Pourbaix (Y.). — *Rapport IIe Congrès International Cancérologie*, Bruxelles, septembre 1938.
15. Pourbaix (Y.). — *Acta*, vol. III, p. 31, 1938.
16. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Camerman (J.). — *C.R. Soc. Biol.*, t. 130, p. 1381, 1939.
17. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Camerman (J.). — *C.R. Soc. Biol.*, séance du 24 juin 1939.
18. Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Van de Voorde (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 24 juin 1939.

Considérations biologiques sur le cancer du brai

PAR

J. FIRKET et A. MALTER (Liège)

On s'accorde à dire que, parmi les cancers professionnels, il y a surtout à retenir ceux qui se localisent au revêtement cutané des ouvriers qui manipulent diverses substances riches en hydrocarbures aromatiques, telles que goudron, brai, bitume, huiles minérales, paraffine, ainsi que tous les composés ou résidus de ces substances.

On s'accorde également à dire que, de tous ces divers cancers cutanés, celui qui se rencontre le plus souvent est le cancer du brai et on se souvient des nombreuses considérations pathogéniques qui furent suggérées, dans les vingt dernières années, à ce sujet.

Rappelons qu'en 1916, Bayet faisait un parallèle entre la maladie arsénicale et la maladie du brai, en raison du fait que l'une et l'autre se manifestent par de la mélano-dermie, de l'hyperkératose et des verrues. Cette explication de Bayet semblait étayée par des considérations d'ordre chimique dues à Slosse, qui signalait que l'air des usines à brai contenait de l'arsenic et qui dépista ce corps, en quantité anormalement élevée, dans les cheveux, le sang et les urines des ouvriers.

Il y a pourtant lieu de remarquer que, dès après la guerre, divers auteurs, notamment Herman et Bukhardt, firent ressortir le caractère très indirect de la démonstration que Bayet croyait avoir faite. Depuis que, grâce surtout aux recherches des cancérologues Kennaway, Cook et leurs collaborateurs, l'analyse du pouvoir cancérigène du goudron a attiré l'attention sur certains corps dont la formule chimique est bien connue : le 1.2.5.6. dibenzène anthracène et le 3.4. benzopyrène, on a tendance à considérer que, quelle que soit l'espèce animale envisagée, ces

mêmes hydrocarbures doivent avoir un pouvoir cancérigène élevé ; en pathologie du travail, on a tendance à croire que tout épithélioma qui se présente chez un ouvrier manipulant, d'une façon ou d'une autre, les produits résultant de la distillation de la houille, devra nécessairement être considéré comme un cancer professionnel.

Or, il faut bien avouer que, si nous connaissons des corps synthétiquement construits, actifs chez les animaux de laboratoire, même d'espèce relativement réfractaire au cancer, la valeur cancérigène de ces substances, chez l'homme, n'a pas été démontrée d'une manière indubitable.

Les explications relativement faciles que l'on donne aujourd'hui pour justifier les apparentes augmentations du nombre de cancers humains en invoquant, en dehors du vieillissement des populations modernes, surtout l'exposition d'un plus grand nombre d'individus à des produits dérivés de la distillation de la houille, ces explications risquent de nous exposer à admettre une interprétation tendancieuse des faits, dont les conséquences sociales et économiques peuvent être dangereuses.

*
**

Ce sont ces considérations qui nous ont engagés à tenter d'analyser, à la lumière des résultats récents de la cancérologie expérimentale, quelle pouvait être la fréquence, dans nos populations du plus professionnel des épithéliomas cutanés, le cancer du brai, et de rechercher dans quelle mesure la constatation d'un cancer survenant chez un ouvrier travaillant le brai mérite, sans réserve, le titre de maladie professionnelle, indemnisable comme telle.

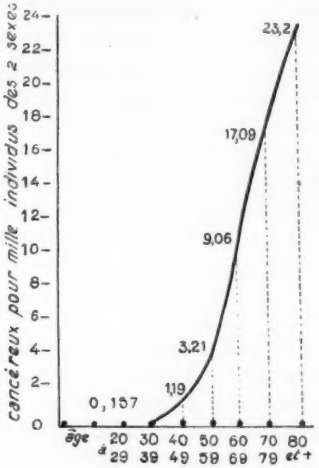
Pour répondre à ces questions, on doit, avant tout, s'adresser aux méthodes statistiques ; celles-ci sont d'ailleurs, ainsi que le reconnaissent les cancérologues les plus avertis, que nous le voulions ou non, les meilleurs moyens que nous possédions pour étudier les causes éloignées des cancers chez l'homme.

Or, on ne dispose, dans les différents pays, que de renseignements relativement peu abondants, ou même peu sûrs, pour établir les courbes de morbidité cancéreuse. C'est ce qui fait dire à certains que, même en envisageant seulement le point de vue biologique, il y aurait lieu d'inscrire, dans la législation, le principe de la déclaration obligatoire du cancer. D'autres moyens,

peut-être plus adaptés à notre mentalité, arriveraient au même but : l'institution de caisses d'assurance anticancéreuse dans de grands groupements de mutualités dont la structure de la population des affiliés doit nécessairement être préalablement connue.

Ce que l'on sait pourtant — l'Union Internationale contre le Cancer cherche, par sa commission de statistique, à coordonner

TABLEAU I



et préciser les données sur les courbes de morbidité cancéreuse dans les différents pays — donne une vue d'ensemble concordante qui suffit pour le problème qui nous occupe ici. Le nombre des cancéreux observés dans une agglomération humaine, qui est surtout élevé pour les cinquième et sixième décades et décroît peu après, ne représente pas la courbe réelle de morbidité qui correspond au pourcentage des personnes en vie aux diverses décades envisagées. Ainsi que le montre la figure 1, on voit que la proportion des cancers reste partout inférieure à 1/1.000 habitants en-dessous de l'âge de 40 ans, puis qu'elle passe rapidement en une courbe régulièrement ascendante de 1 à 23/1.000 et au delà, au cours des quatre décades ultérieures.

Grâce à la mission qui lui est confiée par le Ministère du Travail et de la Prévoyance sociale, l'un de nous (Dr Malter) est chargé d'établir annuellement, suivant un tableau rationnellement établi par le Ministère lui-même, quels sont, dans la population des ouvriers du brai dont il a la surveillance, la nature et le nombre des lésions cutanées rencontrées au cours des examens périodiques auxquels cette population est obligatoirement soumise.

Pour la présente étude, nous ne nous sommes occupés que de la population ouvrière dont la surveillance médicale se fait dans le cadre de la province de Liége ; *elle porte sur 126 ouvriers travaillant le brai.*

Nous avons partagé les ouvriers ainsi examinés en *5 décades* et avons relevé, pour chaque décade, la fréquence des lésions cutanées (ou muqueuses), à savoir : conjonctivite, acné, hyperkératose, hyperchromie, verrues et épithéliomas. On trouvera le relevé de nos constatations dans les cinq tableaux ci-joints ; on y verra notamment que si les diverses lésions non malignes ont été constatées notamment au cours de la seule année 1938, pour les deux épithéliomas rencontrés, nous avons dû remonter aux relevés faits, l'un, en 1932, l'autre, en 1935. Or, il y a lieu de remarquer que les 126 ouvriers examinés constituent une population ouvrière assez stable et ne changeant pas de métier ; aussi a-t-on pu établir, en 1932, que 80 d'entre eux, soit environ 70 %, travaillaient déjà dans le brai, et cela depuis plusieurs années ; pour les cancers proprement dits, notre statistique porte donc sur un délai de travail de plus de 7 années.

Il serait également utile de dresser les statistiques des diverses lésions rencontrées, non plus cette fois en tenant compte des différentes décades d'âge, mais en tenant compte du temps d'exposition des ouvriers aux corps cancérigènes. Pour notre statistique, où la durée du métier est établie, nous pourrions pourtant dire que le chiffre de 126 est insuffisant et qu'il y aurait lieu d'étendre la même enquête à la totalité de la population ouvrière travaillant en Belgique, ce qui donnerait sans doute un matériel d'étude 10 fois supérieur. Il est probable que l'indication générale n'en serait pas modifiée. Il nous a été permis de noter, en effet, qu'il n'y a eu, parmi nos ouvriers, que deux cas d'épithéliomas cutanés, et cela après plus de 20 années de travail dans le brai. Quant aux autres lésions, elles paraissent se présenter uniformément, quels que soient les temps d'exposition, qui varient pourtant, de 1 à 30 ans.

⁂

TABLEAU II. — *Ouvriers de 20 à 29 ans*

TEMPS D'OCCUPATION	LÉSIONS CONSTATÉES				
	Lésions oculaires	Acné	Hyper-chromie	Verrues	Cancers
—1 an.....					
—1 an.....					
—1 an.....					
—1 an.....					
—1 an.....		+			
1 an.....					
1 an.....	+				
1 an.....					
1 an.....					
1 an 1/2.....					
2 ans.					
2 ans.....					
2 ans.....					
2 ans.....		+			
2 ans.....		+	+		
2 ans.					
2 ans.....					
2 ans 1/2.....					
3 ans.....					
3 ans.....					
5 ans.....					
6 ans.....					
8 ans 1/2.....		+			
9 ans.....					
9 ans.....					
Total 26....	1 ou 3.85 %	4 ou 15 %	1 ou 3.85 %		0

Réserves faites du nombre relativement restreint des ouvriers sur lesquels porte notre enquête, nous pouvons signaler que le nombre d'épithéliomas observés, en tenant compte de leur distribution par décades d'âge, n'est pas supérieur à ce que donnerait une statistique de morbidité cancéreuse sur une population

TABLEAU III. — *Ouvriers de 30 à 39 ans*

TEMPS D'OCCUPATION	LÉSIONS CONSTATÉES				
	Lésions oculaires	Acné	Hyper-chromie	Verrues	Cancers
1 an.....					
1 an.....					
1 an.....		+			
1 an.....				+	
1 an.....					
1 an 1/2.....					
2 ans.....					
2 ans.....		+			
2 ans.....					
2 ans.....				+	
2 ans.....					
3 ans.....					
3 ans.....		+			
5 ans.....	+				
6 ans.....					
6 ans.....	+	+			
6 ans 1/2.....					
7 ans.....					
7 ans.....				+	
7 ans.....					
7 ans.....					
7 ans 1/2.....					
8 ans.....					
8 ans.....	+				
8 ans.....					
9 ans.....					
9 ans.....					
9 ans.....				+	
9 ans.....					
10 ans.....					
10 ans.....		+			
10 ans.....	+				
10 ans.....					
10 ans.....					
11 ans.....					
21 ans.....					
25 ans.....				+	
25 ans.....					
Total 38....	4 ou 10.5%	5 ou 13.2%		5 ou 13.2%	

TABLEAU IV. — *Ouvriers de 40 à 49 ans*

TEMPS D'OCCUPATION	LÉSIONS CONSTATÉES				
	Lésions oculaires	Acné	Hyper-chromie	Verrues	Cancers
—1 an.....					
—1 an.....					
1 an.....					
1 an.....					
3 ans.....				+	
3 ans.....	+			+	
3 ans.....					
4 ans.....					
5 ans..... ..				+	
5 ans.....					
6 ans.....	+				
6 ans 1/2....					
7 ans.....					
8 ans.....					
9 ans.....					
9 ans.....	+				
10 ans.....					
10 ans.....					
10 ans..... .			+		
10 ans.....			+		
10 ans.....				+	
11 ans.....					
13 ans.....	+				
15 ans..... ..					
15 ans.....					
15 ans.....					
17 ans.....					
33 ans.....					
Total 28...	4 ou 14.4 %		2 ou 7.2 %	4 ou 14.4 %	

choisie au hasard et n'exerçant pas de professions l'exposant à l'action de corps cancérigènes.

Doit-on en conclure que le brai manipulé par nos ouvriers n'est pas cancérigène ? On sait que les particules de brai, ou

TABLEAU. V. — *Ouvriers de 50 à 59 ans*

TEMPS D'OCCUPATION	LÉSIONS CONSTATÉES				
	Lésions oculaires	Acné	Hyper-chromie	Verrues	Cancers
2 ans.....	+				
2 ans.....					
2 ans.....					
2 ans.....				+	
2 ans.....					
2 ans.....		+		+	
3 ans 1/2		+		+	
4 ans.....				+	
4 ans.....					
4 ans.....			+		
4 ans 1/2					
7 ans..... ..				+	
7 ans.....					
8 ans.....					
9 ans.....					
10 ans.....					
11 ans.....					
12 ans.....					
13 ans.....					
13 ans.....					
14 ans.....			+	+	
14 ans.....					
14 ans.....				+	
19 ans.....	+				
20 ans.....	+			+	
25 ans.....		+			
26 ans.....	+				+ 1932
30 ans.....					
Total.....	4 ou 14. 4%	3 ou 10.8 %	2 ou 7.2 %	8 ou 28.8%	1 ou 3.6 %

bien s'accolent à la peau, ou bien peuvent être inhalées sous forme de fines particules de poussière mêlées à du poussier de charbon.

Nous avons tenu à faire vérifier la teneur en corps cancérigènes du brai manipulé dans notre région et nous nous sommes adressés, pour ce fait, à notre éminent collègue, le Professeur Victor Henri, dont la réputation mondiale en analyses spectrographiques dans l'ultra-violet est consacrée.

Les dosages spectrographiques ont été faits par lui sur les extraits, dans l'éther très pur, de quatre échantillons de brai que nous lui avions fournis, à savoir du brai anglais, du brai allemand, du brai Cockerill, du brai Ougrée. M. Henri s'est limité à *la recherche du 1.2. benzanthracène et du 3.4. benzopyrène*. Sa conclusion est que les quatre échantillons contiennent une certaine quantité du premier produit et une quantité moindre du deuxième.

Les dosages spectrographiques, dont il nous donne le résultat, peuvent se résumer comme suit :

1° *Brai anglais :*	1. 2. Benzanthracène	environ	2 %.
	3. 4. Benzopyrène	—	0,3 %.
2° Le *brai allemand :*	1. 2. Benzanthracène	—	0,8 %.
	3. 4. Benzopyrène	—	traces.
3° *Brai Cockerill :*	1. 2. Benzanthracène	—	1 %.
	3. 4. Benzopyrène	—	0,2 à 0,3 %.
4° *Brai Ougrée :*	1. 2. Benzanthracène	—	3 %.
	3. 4. Benzopyrène	—	0,3 à 0,4 %.

TABLEAU VI. — *Ouvriers de 60 ans et plus*

TEMPS D'OCCUPATION	LÉSIONS CONSTATÉES				
	Lésions oculaires	Acné	Hyperchromie	Verrues	Cancers
4 ans.....		+		+	
?					
8 ans.....					
16 ans.....			+	+	
20 ans.....			+		+ (1935)
26 ans.....		+		+	
Total 6.....		2 ou 33,2 %	2 ou 33,2 %	3 ou 49,8 %	1 ou 16,6 %

Sans vouloir donner jusqu'à présent des résultats quantitatifs, le Professeur Henri, qui a fait l'analyse spectrographique de quatre brais Ougrée (portant les N°s 5.920, 5.921, 5.922 et 5.923), échantillons de brai à point de fusion différent, signale que tous contiennent du 1.2. benzanthracène et que la quantité la plus forte se trouve dans les échantillons à point de fusion élevé.

D'après les résultats de ces analyses, il semble que l'on puisse dire que les ouvriers examinés ont été en contact avec des substances fortement cancérigènes pour l'animal et pourtant qu'ils n'ont pas fait de cancer en proportions plus fortes qu'une population qui n'aurait pas été soumise à de telles actions. Peut-on en conclure que le brai n'est pas cancérigène pour l'homme et qu'il n'existe pas de cancer, maladie professionnelle du brai ?

Nous ne le croyons pas. Ce que l'on peut supposer, c'est que les mesures d'hygiène générale, comme le lavage du corps après le travail, que prennent actuellement les ouvriers du brai, les mettent à l'abri d'une action cancérigène du brai qui, sans doute, exigerait, pour cancériser, un contact plus prolongé avec la peau.

Il y a pourtant lieu de faire observer que, si ce raisonnement est valable pour le revêtement cutané, il l'est moins pour les inhalations de poussières. Or, on sait, en matière de pathologie industrielle, que les particules de poussière, dont l'ordre de grandeur est de 100 microns et moins, peuvent pénétrer au moins jusque dans les bronches et bronchioles. La fixation dépend essentiellement des aspérités de ces particules, de leur volume et de leur solubilité dans l'eau ; moins elles sont solubles (comme les gaz toxiques), plus elles pénètrent profondément dans les voies respiratoires. Nous avons fait mesurer la grosseur des particules de poussière qu'inhale nécessairement la population envisagée. Notre collègue, le Professeur Leclercq, avec qui l'un de nous a déjà eu précédemment l'occasion de collaborer dans l'étude des problèmes de pollution d'atmosphère, a bien voulu nous renseigner à cet égard.

Il a examiné, du point de vue de leurs dimensions, les poussières tenues en suspension dans les atmosphères des ateliers dits « à briquettes » où travaillent les ouvriers du brai.

A vrai dire, la majorité des ateliers tels que ceux destinés au magasin à briquettes, à la presse à boulets, aux mélangeurs brai-

charbon ou aux transporteurs brai-charbon, sont souillés de poussières qui renferment à la fois des particules de brai et des particules de charbon (poussier).

Les résultats obtenus dans ces atmosphères à poussières mélangées sont en accord avec ceux des poussières constituées par du brai pur, dont nous allons donner le détail. D'une manière générale, les poussières de brai sont constituées par des écailles lisses ayant un pouvoir absorbant faible et correspondant à la cassure conchoïdale.

Les mesures des poussières de brai pur faites dans les ateliers de broyeurs à brai ont donné 80 % de poussières mesurant de 50 à 100 microns et 20 % mesurant de 20 à 50 microns. Les poussières prélevées dans le magasin à brai comportaient, à raison de 10 %, des particules de 50 à 100 microns et, à raison de 90 %, des particules de 20 à 50 %.

Les très fines particules, à savoir moins de 5 microns, sont extrêmement rares. Il en résulte que les particules de brai pures ou mêlées au poussier de charbon sont en général des particules qui, d'après leurs dimensions, ont toutes chances de se déposer le long des muqueuses des grosses et moyennes bronches et non pas d'être inhalées dans les profondeurs des alvéoles pulmonaires.

Or, sur la population observée, dont un nombre impressionnant d'ouvriers avaient travaillé pendant un temps prolongé dans l'industrie du brai, il n'a pas été observé de cancer bronchique. On pourrait pourtant dire, si l'on songe aux endroits d'élection du cancer primitif du poumon, que ces ouvriers ont dû se trouver dans des conditions très favorables pour faire de tels cancers, à moins d'admettre que l'action cancérigène du brai, malgré sa teneur en benzanthracène et benzopyrène, n'est pas fort développée chez l'homme. En effet, on ne peut invoquer les mêmes arguments d'hygiène générale pour expliquer que ces ouvriers ne fassent pas de cancer des bronches : s'il est facile de faire la toilette de la peau, il n'est pas possible de faire celle des bronches.

*
**

De tout cela, il résulte que, socialement parlant, le cancer du brai n'a pas aujourd'hui l'importance qu'on lui reconnaît classiquement. Sans doute, pourrions-nous être plus certain de cette conclusion si une enquête, semblable à celle que nous

avons entreprise sur les ouvriers de la Province de Liége, était étendue à tous les travailleurs du brai de notre pays ; c'est là une chose facilement réalisable.

Il n'en reste pas moins que, du point de vue pathologique pur, et disons même du point de vue prophylactique, le contrôle médical des travailleurs du brai présente un grand intérêt. Comme il s'agit là d'une population ouvrière relativement stable et qui se prête facilement à l'examen médical parce qu'elle connaît le danger qui la menace, on peut recueillir sur elle une documentation utile, à condition de suivre les méthodes que nous avons exposées et d'établir préalablement la structure par âge et par durée de travail de la population ouvrière contrôlée.

De telles enquêtes semblent devoir engager à considérer, avec une extrême prudence, les suggestions qui ont été faites au sujet de l'éventuelle action cancérigène, chez l'homme, de produits dérivés du goudron (colorants ou médicaments), qui sont, soit inhalés, soit ingérés par les humains. Il est intéressant sans doute de rechercher si tel produit, dont l'action cancérigène, chez la souris, est assurée, présente, à courte ou longue échéance, un danger pour l'homme. De telles recherches entraîneraient nécessairement des mesures prophylactiques efficaces ; mais avant de proposer de telles mesures, il y a lieu de procéder, pour chaque substance particulière suspectée, à des enquêtes statistiques du genre de celles dont nous donnons ici le résultat pour le brai. Sans doute, verra-t-on qu'une substance, même cancérigène pour la souris, ne présente pas toujours pour l'homme une toxicité contre laquelle il faille, à coup sûr, s'émouvoir *à priori*, étant donné les conditions de contact que l'homme présente avec elle.

(*Centre Anticancéreux de l'Université de Liége et Service provincial du Ministère du Travail et de la Prévoyance sociale*).

Les grands syndromes douloureux d'envahissement osseux dans le cancer du sein [1]

PAR

J. DUCUING (Toulouse)

Depuis quelques années, je m'intéresse, d'une façon toute particulière, à l'envahissement du squelette dans le cancer du sein. Je sais que beaucoup de mes collègues ici présents s'intéressent à la même question, aux différents points de vue de la clinique, de la radiologie, de l'anatomie pathologique, enfin de la thérapeutique. Aussi, quand Mme Simone Laborde m'a prié, sur la demande de M. Roussy, de faire un exposé à l'occasion de notre réunion des Directeurs de Centre, j'ai pris comme sujet : « Les grands syndromes douloureux d'envahissement osseux dans le cancer du sein. »

Je me propose d'étudier successivement, dans un ordre et suivant une importance à mon choix, les chapitres suivants de cette immense question :

Quelques généralités sur les métastases osseuses dans le cancer du sein.

Les grands syndromes douloureux qui caractérisent l'envahissement large du squelette.

La description des lésions osseuses qui en sont le support anatomo-pathologique.

Quelques considérations sur le diagnostic des syndromes douloureux.

(1) Exposé fait au Centre anticancéreux de Villejuif à l'occasion d'une réunion des Directeurs de Centre (19-11-39).

Les rapports entre l'hyperthyroïdie et l'ostéose cancéreuse étendue.

Les troubles hématologiques en rapport avec l'ostéose cancéreuse généralisée.

Le mécanisme de l'envahissement du squelette par le cancer.

Quelques notions sur la thérapeutique des grands syndromes douloureux d'envahissement osseux dans le cancer du sein.

***

I. Quelques généralités sur les métastases osseuses dans le cancer du sein

J'envisagerai quelques points seulement concernant ces généralités.

1° *Fréquence de l'envahissement osseux*

C'est le premier des points dont je désire parler.

Cet envahissement est beaucoup plus fréquent qu'on ne le supposait autrefois. La surveillance régulière des malades dans les Centres anticancéreux, la radiographie systématique du squelette avant ou après l'opération d'exérèse du sein, l'ont nettement prouvé.

Parmi les 300 observations de cancer du sein dont j'avais, il y a quelques années, confié le dépouillement à mon élève Burstyn, ce dernier a trouvé et très soigneusement étudié 36 cas de cancer généralisé. Sur ces 36 cas, il y avait 26 localisations osseuses dont : 10 vertébrales, 6 pelvi-trochantériennes, 2 scapulo-humérales, 6 dans les autres parties du squelette, 2 généralisées.

2° *Moment d'apparition de l'envahissement osseux au cours de l'évolution du cancer du sein*

C'est le deuxième point sur lequel je désire attirer votre attention.

L'envahissement du squelette peut être le premier symptôme d'un cancer que l'on ignore ; il peut se traduire, soit par une tumeur osseuse, soit par une douleur, soit par une fracture spontanée. L'envahissement peut survenir au cours de l'évolution d'un cancer connu, mais non opéré, et plus ou moins avancé dans son évolution. L'envahissement peut enfin être post-théra-

peutique, le cancer ayant été traité par le bistouri ou les rayons X ; c'est le cas le plus fréquent.

L'envahissement osseux post-thérapeutique n'est pas fatalement une complication du traitement. Les métastases pouvaient être pré-thérapeutiques et se manifester après le traitement. Mme Simone Laborde a insisté sur les surprises que les radiographies pré-opératoires révèlent, au point de vue de l'envahissement osseux, chez des malades que l'on se proposait d'opérer.

L'envahissement post-thérapeutique précoce se fait dans les mois ou les années qui suivent la thérapeutique, avant la fin de la 5e année, en tout cas, qui marque le seuil de la guérison ; le maximum de fréquence se voit dans les trois premières années.

L'envahissement post-thérapeutique tardif peut se rencontrer avec ou sans récidive locale, 5, 10 et 12 ans après le traitement du cancer. J'ai récemment vu mourir une vieille amie de ma famille qui fit un syndrome d'envahissement osseux large et diffus, sans récidive locale, après un Halsted que j'avais pratiqué il y a 12 ans.

Les problèmes que pose la variabilité du moment d'apparition de l'envahissement osseux sont difficiles à résoudre ; je ne ferai que les énumérer.

C'est d'abord le problème des cancers insidieux ou cachés. Pour le sein, les cancers cachés siègent habituellement dans le prolongement axillaire ou le sillon sous-mammaire. Le cancer peut encore passer inaperçu en raison de sa petitesse ou du volume exagéré du sein qui le supporte. Dans tous ces cas, le cancer se manifeste par des signes locaux plus ou moins tardifs ; il est précédé par une adénopathie axillaire, par une tumeur osseuse, par une fracture spontanée, par une métastase viscérale.

C'est ensuite la vieille question, toujours discutée, du rôle que peut avoir l'acte thérapeutique dans la production des métastases. Cet acte thérapeutique les favorise-t-elles ?

C'est enfin la question des métastases « quiescentes ». Pourquoi sont-elles quiescentes pendant de longues années et qu'est-ce qui réveille leur activité ?

3° *Forme anatomo-clinique du cancer qui donne naissance aux métastases osseuses*

C'est le troisième point qui mérite d'être signalé au cours de ce chapitre de généralités.

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, ce sont les

squirrhes atrophiques ou pustuleux qui sont à l'origine des syndromes osseux, au moins dans l'envahissement large du squelette par infiltration. Les encéphaloïdes donnent habituellement des métastases isolées, qui d'ailleurs peuvent être nombreuses et largement distribuées sur le squelette, sans qu'il s'agisse véritablement d'infiltration « diffuse ».

Charcot connaissait les tendances ostéophiles des squirrhes ; sur 16 cas de paraplégie douloureuse, 15 avaient un squirrhe à leur origine.

Dans notre statistique, le caractère ostéophile du squirrhe est clair (thèse de Burstyn). Ce sont les squirrhes atrophiques pustuleux qui ont fait le plus grand nombre de métastases. Au point de vue de leur nature histologique, ces cancers étaient le plus souvent des épithéliomas atypiques.

*
**

II. Les grands syndromes douloureux dans l'envahissement large du squelette

Signalons, avant d'exposer ces syndromes, que tous les envahissements du squelette par le cancer ne sont pas douloureux : les plus larges envahissements osseux peuvent ne pas l'être ; par contre, une seule métastase peut déterminer d'insupportables douleurs.

L'explication de la douleur dans le syndrome d'envahissement diffus de l'os est pleine de mystère. Dans certains cas, on peut imaginer qu'un nerf de voisinage est atteint ; le mécanisme de la douleur est simple. Mais lorsque le processus d'infiltration reste localisé à l'intérieur même de l'os, il est difficile de dire comment s'explique la douleur. Il faut évidemment faire intervenir l'atteinte nerveuse. Cette dernière peut se faire par la compression intra-squelettique de filets de la sensibilité osseuse. Comme, d'une façon générale, l'ostéose cancéreuse diffuse dans le cancer du sein a une tendance malacique marquée, puisque le processus est plus souvent lytique que blastique, la compression des filets nerveux peut être au maximum dans cette ostéocancérose. Mais on peut encore, avec autant de raison que les syphiligraphes pour expliquer certains troubles nerveux graves et précoces de la syphilis, déclarer que certaines toxines cancéreuses sont particulièrement neurotropes.

Signalons encore que, dans les syndromes que j'étudie, la

malade présente souvent un envahissement osseux plus étendu que la région dont elle se plaint.

Ceci dit, voici les syndromes que j'ai décrits dans la *Presse Médicale*, il y a quelques années, et que je résume très brièvement.

1° *Syndrome vertébral ou pseudo-pottique*

On peut voir ce syndrome, comme les deux suivants d'ailleurs, survenir à la suite d'une seule métastase : vertèbre écrasée sur un bord, vertèbre sandwich, mais il résulte le plus souvent d'une infiltration large du squelette vertébral.

Il se caractérise par des douleurs spontanées qui siègent dans le cou, le dos, la région lombaire ou la région dorso-lombaire. « Je souffre du cou, du dos, des reins », disent les femmes. Il existe aussi des douleurs provoquées qu'on recherche par la palpation des mêmes régions. Un état de rigidité, une gibbosité plus ou moins marquée, peuvent siéger à différentes hauteurs de la colonne vertébrale. Des signes de compression médullaire peuvent compliquer cette symptomatologie.

L'évolution du syndrome aboutit toujours à la paraplégie douloureuse de Charcot si la malade a une survie suffisante.

2° *Syndrome scapulo-huméral*

Il se caractérise par des douleurs spontanées siégeant au niveau de la tête humérale, du col anatomique, du col de l'omoplate. « Je souffre des épaules », disent les femmes. Il existe aussi des douleurs provoquées siégeant dans les mêmes régions. Des raideurs articulaires et des atrophies musculaires de la région scapulo-humérale apparaissent fréquemment.

L'évolution, après un stade plus ou moins long de bonne santé apparente, conduit inexorablement à la cachexie, favorisée par l'extension à tout le squelette par la douleur et la morphine. Quelques accidents peuvent survenir au cours de cette évolution ; la fracture du col anatomique de l'humérus est le plus fréquent.

3° *Syndrome pelvi-trochantérien*

Il se caractérise par des douleurs spontanées siégeant au niveau du bassin, de l'articulation coxo-fémorale, du grand trochanter. « Je souffre des hanches », disent les malades. Des

douleurs provoquées se retrouvent dans les mêmes régions. Des atrophies musculaires, de la raideur de la hanche sont encore à signaler.

L'évolution est la suivante. Comme dans le syndrome scapulo-huméral, un bon état général peut se maintenir pendant un certain temps, mais la cachexie survient fatalement, accompagnée ou non de quelques accidents, tels une fracture du col du fémur, ou du trochanter, un enfoncement du cotyle.

4° *Syndrome d'ostéose cancéreuse diffuse*

Il se caractérise par des douleurs spontanées siégeant dans tout le squelette. « Je souffre de partout », disent les malades. Des douleurs provoquées peuvent être mises en évidence par la palpation au niveau d'un point quelconque du squelette.

L'évolution est plus ou moins rapide. On peut encore, fait curieux, voir longtemps persister un état floride, car le squelette peut être exclusivement atteint au cours de l'extension de certains cancers vraiment ostéophiles. Une autopsie récente vient encore de nous confirmer le fait. Quelques fractures sont à signaler. La cachexie finale est souvent très pénible ; il s'agit de malades grabataires pour lesquelles le moindre mouvement, les soins de toilette les plus simples, le fait d'être placé sur un bassin, constituent un véritable supplice.

*
**

III. Les lésions osseuses caractéristiques de l'envahissement diffus du squelette par le cancer

J'envisagerai successivement quelques points importants de cette question : l'étendue, les caractères essentiels et la nature des lésions.

1° *Etendue des lésions*

Chacun des types douloureux, dont j'ai résumé l'expression clinique, peut, à la rigueur, provenir d'une lésion unique plus ou moins curieuse dans son expression radiologique : vertèbre trouée, vertèbre sandwich, vertèbre noire, colonne vertébrale en poteau, épaule trouée, cotyle fémoral enfoncé, grand trochanter encoché.

Mais les syndromes cliniques les plus typiques relèvent habituellement de lésions osseuses étendues qui leur correspondent ou même les dépassent, en ce sens qu'un syndrome clinique scapulo-huméral, par exemple, peut correspondre à des lésions

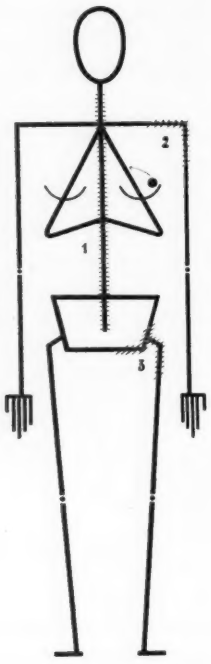


FIG. 1. — L'envahissement large du squelette. — 1, envahissement vertébral ; 2, envahissement scapulo-huméral ; 3, envahissement pelvi-trochantérien. Dans le sein gauche, en noir, le cancer.

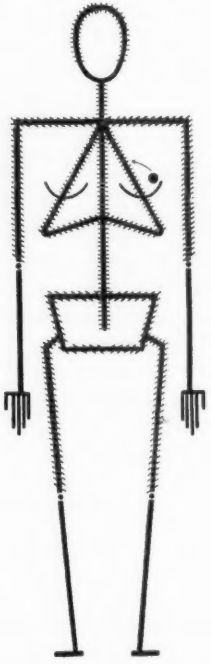


FIG. 2. — L'envahissement « total » du squelette (ostéose cancéreuse diffuse). — Les avant-bras et les mains, les jambes et les pieds sont habituellement épargnés. Dans le sein, en noir, le cancer.

qui frappent, non seulement l'épaule, mais aussi la colonne vertébrale, et même le bassin. Pour des raisons difficilement expliquables, qui peuvent être dues, comme je vous l'ai déjà dit, à la prédominance des phénomènes lytiques, à la compression ou à l'envahissement des nerfs de l'os ou des nerfs de voisinage, peut-être même au neurotropisme spécial de certains poisons

cancéreux, les lésions scapulo-humérales sont seules douloureuses.

Je vais montrer, sur deux schémas, les lésions qui correspondent habituellement au type scapulo-huméral, au type pelvi-trochantérien, au type généralisé (fig. 1 et 2).

2° *Caractères essentiels des lésions*

Ces caractères nous sont surtout révélés par les radiographies, car les autopsies sont rares dans les Centres anticancéreux de province.

L'*infiltration* est le premier caractère des lésions que nous étudions. Il ne s'agit pas d'un processus de destruction partant d'un noyau néoplasique, s'étendant excentriquement et détruisant de la même façon, sans respect de leur anatomie, les os qu'ils atteignent. Il s'agit d'un processus d'infiltration qui progresse sournoisement, souvent à bas bruit, car toutes les formes d'ostéose cancéreuse ne sont pas douloureuses. Mais l'infiltration respecte habituellement la forme de l'os, elle ne le « souffle », ni ne le « troue » ; l'os s'effondre quand il est entièrement infiltré, sans calcaire et sans résistance.

Les tendances qui caractérisent les lésions d'envahissement cancéreux de l'os et même les grands processus ostéo-dystrophiques se retrouvent dans le processus que nous étudions. Ces tendances, que nous avons déjà signalées, sont la lyse, le processus constructif et, bien entendu, leur combinaison. Rappelons que le cancer du sein est particulièrement lytique et, par conséquent, malacique.

3° *Nature des lésions osseuses*

Elle est fixée par le microscope. On discute, depuis déjà longtemps, pour savoir si les lésions osseuses qui caractérisent l'ostéose diffuse étendue sont de nature cancéreuse. Cette discussion remonte aux travaux de Sicard, Coste, Belot, Gastaud, qui datent de 1895. Ces auteurs ont parlé, non sans raison apparente, « d'ostéose déterminée par le cancer », de lésions « para-cancéreuses ».

Sans vouloir nier la possibilité d'une ostéose décalcifiante de voisinage déterminée par la simple présence de la tumeur, voire

par ses toxines, il s'agit, le plus souvent, de cancer, bien qu'on ne retrouve pas toujours les cellules néoplasiques au sein du processus qui modifie la structure de l'os. Les travaux et les observations de Mocquot, Herenschmidt et Worms, Bataloglia, Raileanu, Roques, Pons et Garipuy, nos propres observations enfin sont là pour prouver que, même aux points les plus périphériques du squelette, l'examen des tissus osseux remaniés peut montrer un envahissement par les cellules cancéreuses.

FIG. 3. — Biopsie faite au niveau de la malléole externe du pied droit dans un cas d'ostéose cancéreuse généralisée. Microphoto × 500.

Voici deux microphotographies faites à la suite d'une biopsie pratiquée au niveau de la malléole externe du pied droit, dans un cas d'ostéose cancéreuse vraiment généralisée (fig. 3 et 4).

*
**

IV. Quelques considérations sur le diagnostic des ostéoses cancéreuses diffuses douloureuses

Deux cas sont à envisager pour la conduite de ce diagnostic :

1° On *connait le cancer du sein traité ou non.*

Voici une règle à ne pas oublier : lorsqu'une femme qui présente un cancer du sein traité ou non souffre du dos, des épaules,

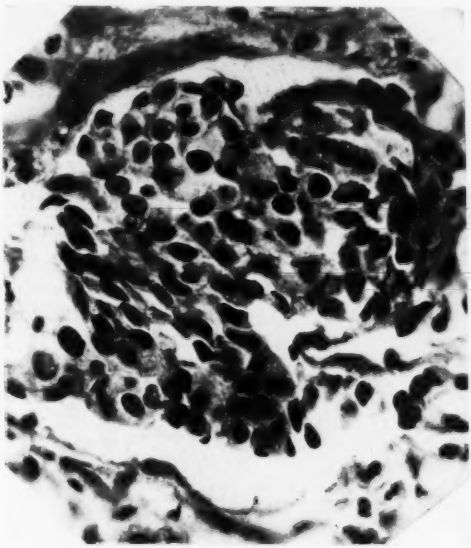


Fig. 4. — La même biopsie. La partie encadrée par le rectangle est agrandie. Microphoto × 125.

du bassin, il faut toujours penser à des métastases osseuses.

On fait donc une radiographie des régions douloureuses et l'on voit les lésions étendues que nous décrirons et discuterons. Il faut, *à priori,* rattacher ces lésions au cancer du sein, même s'il n'existe pas une récidive apparente. Agir autrement ne serait pas le fait d'un bon clinicien.

2° On *ne connaît pas le cancer du sein.*

On est en présence d'un syndrome douloureux ostéo-articulaire, vertébral, scapulo-huméral ou pelvi-trochantérien d'apparence primitif.

La clinique permet ou non d'éliminer les douleurs rhumatismales, la tuberculose vertébrale et articulaire, les spondyloses de toutes sortes, la maladie de Paget ou de Reklinghausen. Je n'insiste pas sur les caractères cliniques de ces affections.

On arrive, dans tous les cas, à pratiquer les examens radiographiques. Ces examens montrent une ostéose diffuse étendue, et, comme tous les processus d'ostéose se caractérisent essentiellement par des lésions lytiques, par des lésions blastiques, par une combinaison des deux processus constructif et destructif où l'un ou l'autre prédomine, immédiatement surgissent des difficultés pour l'interprétation des films.

Deux gros diagnostics se posent : celui des ostéoses cancéreuses secondaires, celui des ostéoses dystrophiques primitives. Je passe sur myélome multiple et sur sarcome d'Ewing, qui ont certainement quelques caractères radiologiques spéciaux, mais dont le diagnostic radiologique est loin d'être toujours aisé. J'élimine aussi de la discussion les métastases nodulaires multiples du cancer du sein, qui envahissent largement le squelette, et qui sont d'origine probablement sanguine : çà et là, dans le squelette, on voit « des trous » de diamètre divers, sans réaction de voisinage ; il y a souvent coexistence de métastases dans les parties molles et les viscères.

a) *Théoriquement, il existe des différences radiologiques* entre les ostéoses cancéreuses larges et diffuses et les ostéo-dystrophies étendues généralisées.

Les ostéoses cancéreuses secondaires larges et diffuses se reconnaissent aux principaux caractères suivants :

On trouve une véritable « granulie » cancéreuse infiltrant l'os, au milieu de laquelle on peut voir, çà et là, mais non d'une façon constante, quelques pertes de substance plus ou moins volumineuses.

Dans le processus d'infiltration, les phénomènes lytiques l'emportent habituellement sur les phénomènes blastiques, surtout dans le cancer du sein. L'image radiologique se traduit par de petites zones vacuolaires de destruction (lyse), plus ou moins arrondies ; j'ai décrit une forme de « vermoulures » dont voici

une image radiographique (fig. 5). Les petites pertes de substance vacuolaires ou allongées sont rarement cernées d'un liséré fortement calcifié.

Enfin, les limitantes osseuses sont toujours plus ou moins

Fig. 5. — Ostéose cancéreuse généralisée (cancer du sein). Aspect radiologique des lésions infiltrant le fémur : il s'agit de « vermoulures ». On peut également constater sur cette radiographie que les limitantes osseuses sont effondrées.

usées et souvent effondrées. On constate que les réactions périostiques sont presque nulles.

Les *ostéites dystrophiques bénignes* se caractérisent par des signes souvent opposés à ceux que l'on vient de lire.

Il existe une combinaison plus constante du processus lytique et blastique, et l'on voit habituellement des géodes plus nettes, mieux cerclées et plus grandes, parce que entourées de cloisons plus ou moins calcifiées.

Les corticales osseuses sont souvent épaissies ; il existe même des épaississements soufflant les os (crâne de la maladie de

Fig. 6. — Ostéose cancéreuse généralisée (cancer du sein). Bassin pagétoïde.

Paget), des néoformations osseuses ou tout au moins des calcifications nettes.

On observe, enfin, une atteinte fréquente de certains os « chéris », le tibia, par exemple, que ne frappe pas, d'habitude, le processus cancéreux secondaire.

b) Pratiquement, on est souvent hésitant. Tous les chirurgiens, tous les radiographes, tous ceux qui ont eu à discuter, d'une façon précise, le diagnostic radiologique des ostéoses diffuses, font l'aveu des difficultés dont nous venons de parler et annon-

cent quelques erreurs personnelles, quand ils en ont le courage.

Vous pouvez voir, dans le cancer du sein, des vertèbres noires typiques, des vertèbres écrasées, des os atteints de lésions kystiques, des ostéoporoses reklinghausiennes, des bassins pagétoïdes (fig. 6) et de grosses calcifications.

FIG. 7. — Lésions ostéo-dystrophiques bénignes ressemblant à une infiltration vacuolaire de l'os par le cancer (ostéose généralisée au cours d'une maladie de Basedow).

Vous pouvez voir, dans les ostéo-dystrophies bénignes, des images vacuolaires ou des vermoulures qui ressemblent aux lésions cancéreuses (fig. 7). « Il n'est pas douteux, disent Sabrazès, Jeanneney et Mathey-Cornat, qu'un certain nombre de cas de maladies de Reklinghausen, dont on décrit l'évolution

progressive et fatale, se rapportent à des métastases cancéreuses méconnues ; il y aurait lieu de réviser à ce sujet un bon nombre d'observations publiées (1). »

Voici la main d'un homme atteint d'une fracture des deux os

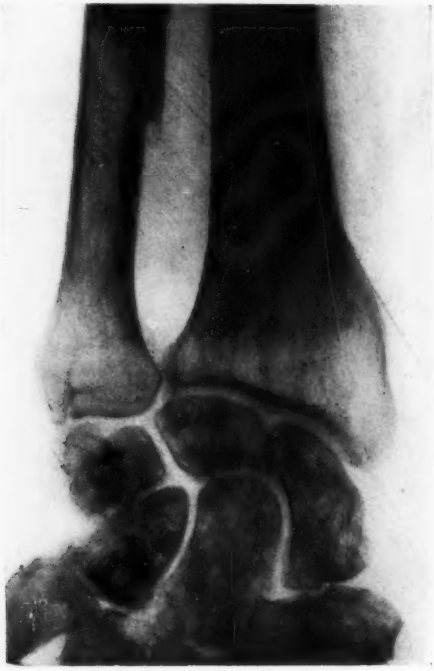


FIG. 8. — Lésions osseuses diffuses simulant l'envahissement cancéreux chez un malade présentant une fracture des deux os de l'avant-bras (ostéolyse forme vacuolaire du massif carpien).

de l'avant-bras et d'ostéoporose des os du poignet, que des spécialistes éclairés, sachant, il est vrai, que j'étudiais les ostéoses cancéreuses, rangèrent dans les cas exceptionnels d'atteinte du massif carpien par le processus cancéreux (fig. 8).

(1) *Les tumeurs des os*, Masson, éditeur, 1932, p. 366.

Voici même, en passant, une tuberculose osseuse diffuse qui ressemble à un envahissement osseux par le cancer (fig. 9 et 10).

*
**

FIG. 9. — Lésions osseuses diffuses simulant l'envahissement cancéreux chez un malade présentant une coxalgie (même malade que précédemment). — Extrémité inférieure de la jambe ; vermoulures du tibia.

V. Quelques mots sur l'association hyperparathyroidie-hypercalcémie et ostéo-cancérose diffuse

L'hyper-parathyroïdie avec hypercalcémie existe-t-elle toujours chez les malades atteintes d'ostéose cancéreuse large ?

Cette association a été plusieurs fois rapportée. Les premiers auteurs qui la signalèrent sont Dawson et Struthers en 1923 et Klemperer, la même année. Le 22 mars 1935, MM. Etienne

Bernard, Boyer, Porgès et Mlle Gautier-Villars ont, à leur tour, présenté, à la Société Médicale des Hôpitaux, un cas de cancer du sein largement généralisé avec une « zone d'hyperplasie manifeste dans une des parathyroïdes ». Les auteurs pensent

Fig. 10. — Lésions osseuses diffuses simulant l'envahissement cancéreux chez un malade présentant une coxalgie. — L'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale (côté de l'arthrite tuberculeuse) donne l'impression d'infiltration cancéreuse (type vermoulure).

que, contrairement à ce qui se passe dans l'ostéoporose où l'hyperplasie parathyroïdienne commence et où l'atteinte osseuse est secondaire, la succession des faits est la suivante dans l'ostéose cancéreuse diffuse : lésions osseuses néoplasiques, troubles du métabolisme du calcium, atteinte secondaire des parathyroïdes. Il existait une hypercalcémie marquée dans tous les cas étudiés (192 mm. pour 1.000).

D'autres auteurs, Welti, Huguenin et Plaça (1), ont également trouvé une hyperplasie parathyroïdienne avec hypercalcémie dans certains cas d'ostéoporose cancéreuse généralisée et ils envisagent la succession des phénomènes comme les auteurs précédents.

Quant à nous, nous n'avons jamais trouvé, chez nos propres malades, d'hyperplasie parathyroïdienne ; leur calcémie ne s'est jamais élevée au-dessus du chiffre à l'abri des coefficients d'erreur.

*
**

VI. Les troubles hématologiques en rapport avec l'ostéose cancéreuse généralisée

Voici ce que nous avons observé et qui correspond, d'ailleurs, aux constatations générales.

Les troubles hématologiques sont peu marqués et peu caractéristiques dans la majorité des cas. On trouve une anémie hypo ou normochrome avec de petits signes de régénération : réticulocytes, hématies nucléées, myélocytes ; il existe fréquemment un allongement du temps de saignement.

On connaît un syndrome hématologique spécial de l'ostéose cancéreuse généralisée décrit pour la première fois par Epstein en 1896. Il s'observe rarement et se caractérise par une anémie plastique hyperchrome et myélocytaire. Nous en avons publié un cas en 1937. Ce cas concerne la malade qui, dans notre série d'ostéoses cancéreuses diffuses, a présenté les lésions les plus importantes, tant par leur densité dans chaque os atteint que par leur extension dans la presque totalité du squelette. On pouvait, étant donné l'étendue des lésions, penser que l'on trouverait une formule sanguine se rapprochant de celle que l'on observe dans le cas suivant.

Il existe enfin au moins un cas, à notre connaissance, d'anémie pernicieuse aplastique isochrome. Il s'agit d'une malade qui, après un séjour au Centre anticancéreux de Toulouse, fut examinée dans le service de M. le Professeur Dalous, par M. le Professeur Roques et ses élèves.

Les différences que nous venons d'énumérer correspondent

(1) *Association Française pour l'Etude du Cancer*, 13 mars 1935.

à différents degrés de lésions médullaires. Nous savons que la moelle se laisse envahir sans réaction par le processus cancéreux. Tant qu'il reste encore des îlots médullaires, les parties non envahies réagissent de leur mieux. Quand il ne reste plus de foyer médullaire, on constate l'apparition d'une anémie aplastique. La rate et le foie peuvent, dans certains cas, comme Mac et Klages l'ont signalé, participer à l'effort hématopoiétique.

*
**

VII. Mécanisme de l'envahissement diffus du squelette par le cancer

Il est bien entendu que nous parlons de l'envahissement large, infiltrant du squelette et non de multiples noyaux disséminés dans différentes pièces. Cette distinction est, à notre avis, capitale pour préciser le mécanisme de l'ostéose cancéreuse diffuse.

L'étude de ce processus a fait l'objet d'une de nos communications au Congrès Français de Chirurgie de 1938. Nous envisagerons l'envahissement par voie sanguine et par voie lymphatique.

1° *Envahissement par voie sanguine*

Nous croyons que cette voie est possible pour les métastases uniques, peu nombreuses et même largement dispersées dans le squelette, surtout au cours de l'évolution des cancers autres que les squirrhes ; c'est ce mode d'envahissement qui donne le squelette « troué ». Mais nous croyons que ce mécanisme est insuffisant pour expliquer les cas d'envahissement large, diffusé, c'est-à-dire dus à l'infiltration progressive du squelette, sans qu'il existe, le plus souvent, une atteinte viscérale par le cancer.

2° *Envahissement par voie lymphatique*

Ce mode d'envahissement peut expliquer les métastases uni- ou pauci-loculaires, mais il explique surtout les envahissements larges dont je parle. Deux théories sont en présence.

D'après Handley, l'envahissement du squelette, que j'appelle « envahissement planifié », se fait depuis la « chappe » ou depuis la « doublure » osseuse, c'est-à-dire depuis les aponé-

vroses externes ou internes de l'économie. Il commence au niveau des points de contact les plus intimes entre la chappe et l'os, entre la doublure et l'os ; les côtes, le col de l'humérus, le grand trochanter, sont presque toujours rapidement atteints en raison de leur contact avec les aponévroses dont le système lymphatique est relié au système lymphatique du périoste.

D'après nous, le mécanisme de l'envahissement osseux, que j'appelle mécanisme de l'envahissement « canalisé », se fait par les grandes voies lymphatiques. En nous basant sur des faits anatomo-cliniques et radiologiques, nous pensons que les propagations osseuses étendues dans le cancer du sein se font par les grandes voies lymphatiques profondes pré-vertébrale, axillaire, brachiale, iliaque et fémorale. De ces voies, le processus cancéreux envahit le squelette sous-jacent. Voici quelques détails sur ce mode d'envahissement

Depuis les lymphatiques intercostaux, le cancer envahit les ganglions du segment vertébral compris entre la 3e et la 6e vertèbre dorsale, segment qui correspond aux côtes sur lesquelles repose le sein.

De là, le processus cancéreux, canalisé par la chaîne lymphoganglionnaire latéro ou pré-vertébrale, monte et surtout descend le long de la colonne vertébrale. Il descend jusqu'au niveau de la bifurcation des gros vaisseaux et même jusqu'au sacrum. Les corps vertébraux sont envahis au passage soit en avant, soit en arrière, car le cancer peut passer par le trou de conjugaison ; c'est par un mécanisme semblable à ce dernier que se fait, pour Kaufman, l'atteinte des vertèbres dans le mal de Pott.

Les lymphatiques iliaques ou sacrés, à leur tour cancérisés, sont à l'origine de l'infiltration des os du bassin, et, par l'acétabulum, ils président à l'atteinte du fémur ; ce dernier peut être encore envahi à partir des ganglions inguinaux profonds.

De l'extrémité supérieure du fémur, le processus continue sa descente à l'intérieur de l'os. Le fémur atteint en totalité, le cancer peut gagner les os de la jambe et même ceux du pied. Il n'est pas impossible que le fémur, le tibia et le péroné, au lieu d'être régulièrement envahis de proche en proche, le soient en des points discontinus et de plus en plus éloignés de leur extrémité supérieure, par l'intermédiaire des lymphatiques qui suivent les gros troncs vasculaires.

L'envahissement du segment cervical de la colonne vertébrale se fait d'une façon rétrograde depuis les vertèbres dorsales par

la grande voie lymphatique pré-vertébrale et peut atteindre le crâne. Depuis cette chaîne lympho-ganglionnaire, la ceinture scapulo-humérale est infestée. Le processus cancéreux gagne ensuite l'extrémité supérieure de l'humérus, descend dans l'os, dépasse ou non les coudes suivant les cas.

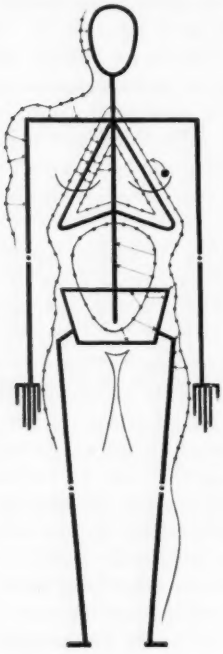


FIG. 11 (à gauche). — L'envahissement « planifié » par extension aponévrotique suivant la théorie d'Handley.

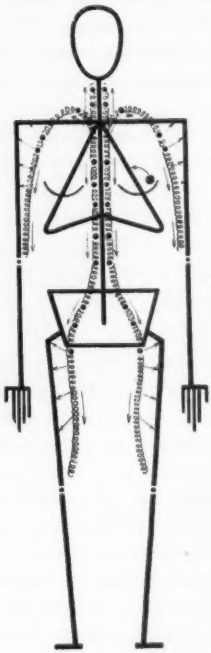


FIG. 12 (à droite). — L'envahissement « canalisé » par les grandes voies lymphatiques suivant notre théorie.

L'atteinte de la colonne vertébrale peut encore se faire par l'intermédiaire des ganglions axillaires et sus-claviculaires. Notons que, depuis les ganglions axillaires, l'atteinte de la ceinture scapulaire est possible ; celle de l'humérus peut également se produire par les lymphatiques cheminant le long des vaisseaux axillaires et huméraux.

Dans tout ce processus d'envahissement, l'extension se fait soit par voie directe, soit le plus souvent par voie rétrograde. La marche des cellules cancéreuses peut violer sans inconvénient le cours régulier de la lymphe.

Deux dessins feront comprendre la théorie d'Handley et la nôtre (fig. 11 et 12).

⁂

VIII. Traitement de l'ostéose cancéreuse diffuse

Nous envisagerons la prophylaxie et le traitement curatif de cette affection.

1° *Prophylaxie*

Faut-il craindre le rôle d'un acte thérapeutique quelconque au point de vue des généralisations osseuses ? Nous ne le pensons pas si l'acte thérapeutique est judicieusement compris. Rappelons que les anciennes récidives « en couronne », considérées comme la conséquence d'un traitement par les rayons X, n'étaient pas le fait des hypodoses à la limite de la zone irradiée, mais la continuation d'un processus à évolution excentrique en dehors de la zone irradiée où il n'avait pas été traité.

Faut-il espérer que nous éviterons un jour les envahissements osseux grâce à une thérapeutique précoce, par exemple ? Nous ne le pensons pas non plus. Il existe, en effet, des cancers ostéophiles à généralisation très précoce, précédant, peut-être, l'apparition clinique du cancer.

2° *Traitement curatif*

A. *Le traitement médical n'est pas à critiquer par principe.* J'utilise, comme vous très vraisemblablement, les corps « empêchants », la récalcification combinée aux vitamines ou aux lipides et bien d'autres médications anticancéreuses, mais je n'ai pas encore d'idée précise sur leur valeur ; je crois cependant que le vrai traitement du cancer sera médical ou ne sera pas.

B. *Le traitement radiothérapique m'arrêtera plus longtemps.*

Quand le processus d'infiltration osseuse est peu étendu, une radiothérapie locale donne souvent d'assez bons résultats : il y a régression apparente des lésions, récalcification des zones ostéolysées et diminution des douleurs.

Quand l'infiltration osseuse est très étendue et que nous pratiquons la radiothérapie totale, en employant en même temps les vitamines D et le traitement par les sels de chaux, les résultats ne sont pas fameux jusqu'ici. Nous avons soigné 30 malades par la radiothérapie générale. Voici quels furent les résultats :

Au niveau des lésions initiales, c'est-à-dire au niveau du sein et des pustules cutanées de voisinage, il y eut, tantôt une amélioration nette, mais passagère, des lésions, tantôt un état stationnaire, plus souvent une aggravation et notamment l'apparition de nouveaux nodules de perméation ; dans l'ensemble, le processus cancéreux continua à évoluer.

Les douleurs diminuèrent souvent et l'état général s'améliora pendant un certain temps.

L'effet sur les métastases osseuses, que nous appréciâmes par les examens radiologiques en série, ne fut pas très encourageant. Nous avons, dans tous les cas, constaté, soit au cours du traitement, soit aussitôt après, soit dans les mois qui le suivirent, une aggravation certaine des lésions : extension des foyers existants, apparition de nouveaux foyers, accentuation de la décalcification, fractures spontanées. Signalons, dans un cas, l'apparition d'une métastase pulmonaire. Sans vouloir attribuer cette aggravation à la thérapeutique, nous pouvons affirmer tout au moins qu'elle n'a pas arrêté l'évolution du processus.

Pour être juste, nous dirons que les mauvais résultats que nous avons obtenus dans l'évolution des métastases, résultats qui ne correspondent pas à ceux dont parle notre collègue Mallet, sont peut-être le fait d'une technique d'irradiation qui n'est pas comparable à la sienne. Pour qu'il n'y ait aucune confusion, voici qu'elle est notre technique : Deux ampoules accouplées, de 150.000 volts, sont placées à 1 m. 80 de distance et à une hauteur de 1 m. 50 du plan à irradier, la filtration est de 5/10° de cuivre ; les séances sont bi- ou tri-hebdomadaires et la dose donnée chaque fois varie de 15 à 30 r.

L'effet de la radiothérapie sur le sang fut variable. Dans certains cas, nous avons vu se produire une anémie et une thrombopénie assez inquiétantes ; la leucopénie, constante, ne fut jamais très alarmante, contrairement à ce que nous avons observé chez les malades atteints de lésions primitives des organes hématopoiétiques et sur les animaux en expérience qui meurent dans un syndrome hémorragique avec une thrombopénie et leucopénie sans grosse anémie.

Le traitement du Cancer des paupières

PAR

Simone LABORDE et **Jacques BILLIARD**

La cure du cancer cutané des paupières et des régions immédiatement voisines de l'œil pose un problème thérapeutique important.

On sait que l'exérèse chirurgicale ne peut être envisagée que pour des lésions limitées, encore nécessite-t-elle le plus souvent une réparation autoplastique, et met-elle moins sûrement à l'abri des récidives que la radiothérapie (radium ou rayons X).

Mais cette méthode, devenue le traitement de choix des épithéliomas cutanés, s'avère ici d'un maniement plus délicat que pour toute autre région.

C'est que les différents milieux de l'œil peuvent devenir le siège de radio-lésions, qui empruntent un caractère particulier de gravité du fait qu'elles se réparent mal, ou ne se réparent pas.

La technique doit donc être réglée d'une manière extrêmement minutieuse, de manière à ce que la dose de rayonnement absorbé au niveau de l'épithélioma soit suffisante pour assurer sa disparition définitive, tout en ne provoquant aucune réaction nocive des divers milieux de l'œil.

Radiosensibilité des divers milieux de l'œil

La radiosensibilité des divers milieux de l'œil est maintenant bien connue grâce à une large expérimentation et grâce aussi, il faut bien le dire, à certains accidents thérapeutiques ayant nécessité l'énucléation de l'œil et qui en ont permis l'examen histologique.

Sans faire ici la revue des nombreux travaux consacrés à cette question, depuis les recherches initiales de Birsch-Hirschfeld

(1905) et de Tribondeau et Récamier, je rappellerai seulement les lésions le plus couramment observées.

On sait que, si l'iris et la rétine sont assez peu sensibles à l'action des rayonnements (bien que des lésions de l'épithélium pigmenté de la rétine aient été signalées au niveau des yeux énucléés après irradiation), par contre, un assez grand nombre de cas de *cataractes* survenant après un temps de latence variable ont pu être imputées à l'action des rayons X ou γ.

De même, on a signalé des *ulcérations cornéennes* qui peuvent bien se réparer lorsqu'elles sont superficielles, mais qui aboutissent aussi à la perforation de la cornée, ouvrant ainsi la porte aux germes venus de l'extérieur et entraînant alors la fonte purulente de l'œil.

A côté de ces accidents graves, il est fréquent d'observer des phénomènes de *conjonctivite*, même pour des doses faibles de rayonnement. Ils témoignent de l'extrême sensibilité de la conjonctive. Cette lésion, bénigne, d'ailleurs, disparaît généralement sans laisser de traces.

La sclérose des *voies lacrymales* s'observe aussi d'une manière très fréquente, même pour des doses minimes ; elle est plus ou moins partielle et peut être améliorée par cathétérisme, mais elle laisse parfois, bien des semaines après l'irradiation, un larmoiement persistant.

Les accidents graves auxquels nous venons de faire allusion résultent, presque toujours, d'un traitement effectué par les rayons X ou bien avec le radium placé à quelque distance du globe oculaire, en applications externes. Ils sont tous le fait d'un excès de dose, absorbée au niveau de l'œil.

C'est pourquoi, dès 1922, nous avions renoncé et aux rayons X et aux appareils moulés comportant une distance des foyers radifères de plusieurs centimètres pour utiliser les applications à faible distance, celle-ci ne dépassant pas, le plus souvent, 3 à 5 millimètres. Cette technique visait à diminuer la quantité de radium, et, partant, la dose de rayonnement susceptible d'atteindre l'œil lui-même. Toutefois, quelques conjonctivites importantes ayant été observées, cette technique fut, depuis 1930, abandonnée à son tour.

C'est qu'en effet, le principe général d'application des rayonnements, suivant lequel on cherche à égaliser, autant que faire se peut, les doses reçues en surface et en profondeur, s'avère nuisible dans le cas présent. Eloigner, dans ce but, la source

de rayonnement, rayons X ou radium, oblige à utiliser des doses importantes, afin que l'épithélioma soit irradié d'une manière suffisante, et, de ce fait, le globe oculaire, tout proche, reçoit une irradiation trop intense.

Or, il importe de ne pas rechercher cette égalisation des doses, mais, au contraire, de réaliser une *inégalité* importante entre la dose absorbée au niveau de l'épithélioma lui-même et celle qui parvient au niveau de l'œil. On y parvient aisément au moyen de la *curiepuncture* qui permet l'utilisation de très faibles doses de rayonnement. Celles-ci sont cependant suffisantes, car elles sont, en majeure partie, absorbées au niveau de la lésion cancéreuse, le globe oculaire ne recevant dès lors qu'une irradiation trop faible pour que des radio-lésions s'y manifestent.

Technique

Appareils. — Nous utilisons 4 types d'aiguilles, à filtration uniforme de 0,5 mm. de platine :

1° des aiguilles contenant 2 mgr. de radium-élément et d'une longueur de 25 mm., et qui répondent au type habituellement en usage ;

2° des aiguilles contenant également 2 mgr. de radium-élément, mais d'une longueur de 13 mm. ;

3° des aiguilles contenant 1 mgr. de radium-élément sur une longueur de 15 mm. ;

4° des aiguilles contenant 1 mgr. de radium-élément sur une longueur de 12 mm.

Les premières sont d'un emploi commode pour les lésions épaisses qu'il faut encadrer : tels que les épithéliomas du voisinage de l'œil ayant atteint secondairement la paupière. La répartition du radium sur un foyer linéaire assez long permet ainsi de ne pas utiliser une dose trop importante quand les foyers sont multiples. Par contre, l'aiguille courte, de 2 mgr. Ra, concentre la même dose sur un foyer linéaire très court, l'emploi de ces aiguilles doit donc être réservé au traitement de très petites lésions ne nécessitant la présence que d'une à trois aiguilles. De plus, dans l'appréciation de la durée d'application, il faut tenir compte avec soin de l'intensité du rayonnement émis, par rapport au volume de tissu irradié.

Pour diminuer encore la dose de rayonnement dans le traitement des petits épithéliomas siégeant au niveau du bord libre

des paupières, on utilise avec profit les aiguilles contenant 1 mgr. de radium.

Les aiguilles sont introduites sous le tégument et parallèlement à lui. Pour les petites tumeurs du bord libre palpébral, elles sont parallèles à ce bord.

Bien entendu, la durée d'irradiation, comme le nombre des

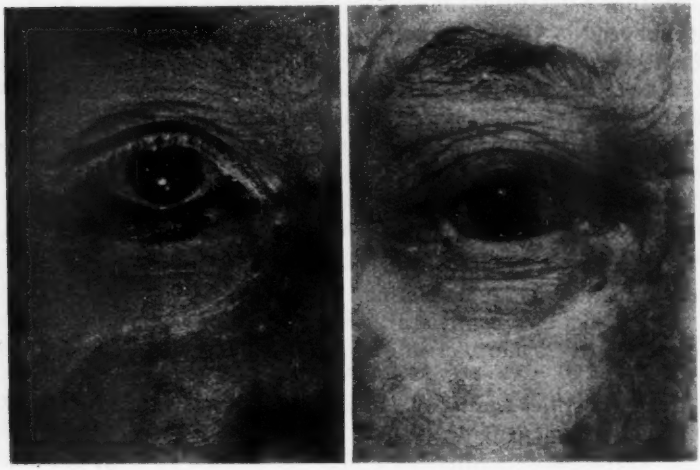


Fig. 1 et 1 *bis*. — M. C., 64 ans. Epithélioma de la paupière inférieure droite.

Infiltration de la presque totalité de la paupière inférieure, tumeur bourgeonnante et ulcérée.

Epithélioma baso-cellulaire. Radiumpuncture (février 1937) : 2 aiguilles de 2 mgr. Ra. de 2,4 cm. de longueur. Durée 4 jours. Cicatrisation sans aucune réaction oculaire.

aiguilles, dépend du volume de la lésion. Toutefois, cette durée, pour les épithéliomas strictement palpébraux ou pour ceux des commissures, ne dépasse généralement pas 3 à 4 jours (aiguilles courtes contenant 2 mgr. de radium).

Bien des épithéliomas ont guéri avec des doses variant de 1 à 4 mcδ, et si l'on examine les traitements effectués au moyen de la curiepuncture, on voit que, sur 82 malades traités par ce procédé (depuis 1930) : 21 malades ont reçu moins de 2 mcδ, 30 moins de 4 mcδ, 17 de 4 à 7 mcδ, 5 de 7 à 10 mcδ, et les autres,

soit 9 cas seulement, pour de vastes épithéliomas, plus de 10 mcs. Nous sommes donc fort éloignés des doses que l'on trouve consignées dans certaines observations et qui atteignent 20 à 40 mcs.

Quand il s'agit de larges épithéliomas ayant envahi secondairement les paupières, ou bien qui siègent à leur voisinage, leur curiepuncture ne diffère en rien de celle des épithéliomas

FIG. 2 et 2 *bis*. — M. Cl., 74 ans. Epithélioma de la commissure interne. Petite tumeur dure ulcérée en son centre, occupant l'angle interne. *Epithélioma spino-cellulaire*. Radiumpuncture (janvier 1934) : 2 aiguilles de 2 mgr. Ra. courtes. Durée : 3 jours. Guérison sans réaction oculaire.

cutanés habituels. La tumeur est encerclée par des aiguilles de 2 mgr. Ra, placées à la périphérie, et la portion de l'épithélioma qui atteint la paupière est traitée, comme nous l'indiquons ci-dessus, le plus souvent, à l'aide d'aiguilles courtes de 1 à 2 mgr. Ra.

Bien entendu, la règle générale de la radiothérapie des cancers s'applique ici, à savoir la nécessité de chercher à obtenir la guérison en un *traitement unique*. Les irradiations insuffisantes et pratiquées avec une technique défectueuse provoquent, on le

sait, une radiorésistance des tissus néoplasiques, souvent impossible à vaincre.

Il est à remarquer, à ce propos, que les épithéliomas qui envahissent le massif osseux sont, pour la plupart, des épithéliomas ayant été irradiés par des doses insuffisantes et longtemps répétées de rayons X. Ceux que nous avons observés sont presque

FIG. 3 et 3 *bis*. — Mme R., 72 ans. Epithélioma de la commissure interne. Grosse tumeur bourgeonnante de la commissure interne ayant envahi la paupière inférieure et la paupière supérieure.

Epithélioma baso-cellulaire. Radiumpuncture : la tumeur est encadrée par 4 aiguilles de 2 mgr. Ra. Elles sont laissées en place 5 jours, sauf pour celle qui est la plus voisine du globe oculaire et qui est retirée au bout de 4 jours.

Cicatrisation après une légère réaction conjonctivale.

tous antérieurs à l'année 1929, ce qui indique, à n'en pas douter, une meilleure connaissance générale de la technique d'irradiation des cancers.

Notons que, si les doses insuffisantes sont dangereuses vis-à-vis de la guérison de l'épithélioma, les doses excessives le sont au moins autant et il faut se garder des destructions tissulaires trop importantes qui compromettent le résultat final.

Nous avons fait récemment, à l'Institut du Cancer, la révision des observations des malades atteintes d'épithélioma palpé-

bral traitées par curiepuncture, des années 1930 à 1938. Elles sont au nombre de 82. En outre, un malade, atteint d'un vaste épithélioma de la commissure interne a été traité par *télécurie-thérapie*, nous en retenons l'observation, en raison de l'enseigne-

FIG. 4 et 4 *bis*. — M. Re., 75 ans. Epithélioma de la commissure interne et de la paupière inférieure.

Infiltration de toute la portion interne de la paupière inférieure avec ulcération ayant détruit la commissure interne et remontant sur la paupière supérieure. Diminution de la fente palbébrale par adhérence de la commissure au plan profond.

Epithélioma intermédiaire à tendance spino-cellulaire. Radiumpuncture (29 septembre 1932) : introduction, au niveau de l'angle interne, de 4 aiguilles courtes de 2 milligr. Ra ; durée : 72 heures. Puis, introduction d'une aiguille de 2 milligr. Ra, au niveau de la partie moyenne de la paupière inférieure. Durée : 4 jours.

Légère réaction de la conjonctive. Cicatrisation rapide avec un minimum de déformation.

ment qu'elle nous apporte, et dont il sera question plus loin.

Une fois de plus, nous avons vérifié que ces cancers apparaissent à un âge particulièrement avancé. C'est ainsi que nous avons noté : 5 cas de 32 à 37 ans ; 9 survenus entre 40 et 50 ans ; 12 entre 50 et 60 ans ; 29 entre 60 et 70 ans ; 24 entre 70 et 80 ans ; 3 au-delà de 80 ans.

Le sexe paraît sans aucune importance, le nombre des femmes atteintes étant à peu près égal à celui des hommes.

Du point de vue histologique, les épithéliomas rencontrés au niveau des paupières appartiennent, pour la plupart, aux formes

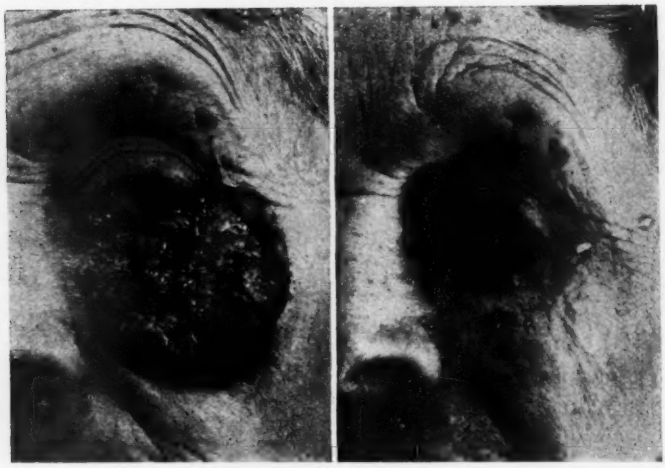


FIG. 5 et 5 *bis*. — Mme Co., 77 ans. Epithélioma de la région malaire ayant envahi la paupière inférieure et la commissure externe.

Tumeur grosse comme un œuf de pigeon environ, bourgeonnante, ulcérée, saignante, siégeant au niveau de la région malaire et ayant envahi l'angle externe de l'œil et la paupière inférieure.

Epithélioma intermédiaire à tendance spino-cellulaire. Radiumpuncture (15 novembre 1932) : introduction de 5 aiguilles de 2 milligr. Ra, encadrant la tumeur. Une aiguille courte de 2 milligr. Ra est introduite au niveau du bord libre de la paupière inférieure. Cette dernière aiguille est laissée en place 4 jours, les autres 7 jours.

Aucune réaction conjonctivale. Affaissement progressif de la tumeur et cicatrisation complète avec légère diminution de la fente palpébrale. Cicatrice dépigmentée et souple.

malpighiennes ; les aspects glandulaires nous apparaissent comme exceptionnels ; nous n'en avons pas observé.

Le type *baso-cellulaire* est le plus fréquent (38 cas), ce qui explique sans doute la lenteur d'évolution de ces cancers, leur absence de retentissement ganglionnaire et aussi leur évolution assez fréquente vers la forme térébrante, quand ils sont aban-

donnés à eux-mêmes ou lorsqu'ils sont traités avec une technique défectueuse. Les épithéliomas du type *intermédiaire* (17) sont, souvent aussi, à tendance baso-cellulaire, plus rarement à tendance spino-cellulaire.

Les épithéliomas *spino-cellulaires* vrais sont plus rares (13 cas).

Nous avons noté, en outre, 11 *cylindromes* et 3 épithéliomas d'identification incertaine.

Quant à leur siège, on peut grouper ces épithéliomas en trois catégories :

1° Les *épithéliomas des paupières* proprement dites : Ceux-ci peuvent siéger à la paupière supérieure ou à la paupière inférieure. A la paupière supérieure, ils sont exceptionnels, nous n'en avons rencontré que 2 contre 32 à la paupière inférieure.

2° Les *épithéliomas des commissures*. Il semble bien que les épithéliomas de la commissure interne soient les plus fréquents ; nous en avons observé 43 contre 3 à la commissure externe. Parmi ces derniers, nous relevons 2 cas d'une étiologie un peu particulière, l'un semble développé au point de friction du lorgnon, l'autre est consécutif à une brûlure par gouttelettes d'huile bouillante.

3° Les *épithéliomas du voisinage de l'œil* sont extrêmement fréquents et les mêmes précautions s'imposent pour leur traitement. Nous n'en avons cependant retenu que 3, dont 2 avaient nettement envahi secondairemet la paupière inférieure, et le 3e la commissure interne.

Résultats

Parmi les 82 malades traitées, auxquelles nous venons de faire allusion, si l'on élimine 11 malades qui ont été perdues de vue, il reste 71 malades pour lesquels ont été observés les résultats suivants : 65 cicatrisations, 4 échecs et 2 accidents oculaires tardifs, dont l'un n'est pas imputable à la curiepuncture, mais à la télécuriethérapie.

Un certain nombre des lésions traitées, en particulier celles de la paupière inférieure, sont souvent de petit volume, il est vrai, et ne dépassent pas 1 cm. d'étendue, mais les cancers ayant ulcéré la paupière sur presque toute sa longueur, ne sont pas rares dans notre statistique (27) et les lésions de grandes dimen-

sions, bourgeonnement important ou vastes ulcérations, ne sont pas exceptionnelles non plus (12).

Pour ces épithéliomas, comme pour les autres localisations cutanées, on ne peut espérer aucune guérison dès que le massif osseux est envahi.

Notons que les cancers de la commissure interne ne nous ont pas semblé posséder les caractères de gravité qu'on leur accorde généralement, quand ils sont traités correctement, sinon, ils prennent la forme térébrante.

Les échecs sont, nous l'avons dit, au nombre de 4 : 3 d'entre eux correspondent à de vastes épithéliomas ayant très rapidement récidivé après le traitement. Le quatrième échec est dû à l'apparition d'une métastase pré-tragienne, malgré la guérison de la lésion primaire.

Quant aux réactions locales observées après curiethérapie, les seules réactions précoces que nous ayions vu survenir sont des *conjonctivites* généralement légères apparaissant dans le courant du 2e jour qui suit la radiumpuncture. Elles rétrocèdent presque toujours dans la quinzaine qui suit. Nous n'avons d'ailleurs relevé que 14 cas de conjonctivite ayant duré plus de 10 jours, ceci sur 82 observations.

La sclérose des canalicules lacrymaux, qui ne se manifeste souvent qu'après une période de quelques mois, s'observe aussi d'une manière assez fréquente. Elle se traduit par un larmoiement plus ou moins continu, et s'observe surtout quand l'épithélioma siège au niveau de la commissure interne.

Deux radio-lésions tardives ont été notées : l'une semble pouvoir être imputée à l'action de la curiepuncture (9 mcδ), qui a permis d'obtenir la disparition d'un vaste épithélioma bourgeonnant de la paupière supérieure. Il s'est produit une *opacification de la cornée* dans les mois qui ont suivi ce traitement, lésion que nous n'avons d'ailleurs pas vérifiée nous-mêmes, les renseignements nous ayant été fournis par une lettre de la malade.

Nous avons, d'autre part, observé une *cataracte* survenue chez un malade traité par télécuriethérapie pour un vaste épithélioma de l'angle interne de l'œil. Ceci confirme notre manière de voir et la nécessité d'éliminer les applications de radium à distance pour le traitement de ces cancers, et celle aussi de n'employer que de faibles doses.

*
**

En résumé, la curiepuncture nous semble être le procédé de choix dans le traitement des cancers des paupières et des cancers commissuraux. Elle permet d'obtenir la guérison, dans la majeure partie des cas, et avec un minimum de déformation. D'autre part, en raison des faibles doses de rayonnement que comporte l'emploi de cette technique, elle permet aussi d'éviter, presque à coup sûr, les radio-lésions des divers milieux de l'œil.

(Travail de l'Institut du Cancer de l'Université de Paris. Directeur : Prof. G. Roussy).

Cancer expérimental de l'estomac ; son rapport avec la genèse du cancer de l'estomac humain

PAR

N. WATERMAN (Amsterdam)

Contrairement à quelques opinions déjà émises, il est possible de produire le cancer de l'estomac chez la souris par ingestion orale de substances cancérigènes. Les conditions essentielles, pour arriver à des résultats positifs, sont :

1° exposer l'animal à l'action du corps cancérigène pendant un laps de temps considérable (on peut cependant, avec des animaux sensibles, déjà observer un cancer après 5 mois) ;

2° faire ingérer réellement de la substance cancérigène. C'est pourquoi nous avons effectué cette ingestion en employant de petites baguettes de verre enduites de la substance voulue et que nous faisions lécher par les animaux. La substance employée dans la majorité des cas fut le benzopyrène 0,4 %, dissous dans du saindoux.

Quant aux résultats, il est important de signaler qu'on peut produire, non seulement des cancers de l'estomac antérieurs, du type spino-cellulaire, mais qu'en prolongeant l'expérience, surtout avec des animaux peu sensibles, on peut aussi observer des adénocarcinomes. Cette constatation est d'un intérêt fondamental, un rapport réel étant ainsi établi entre le cancer expérimental et le cancer humain (1).

(1) Il est généralement reconnu que le cancer spontané de l'estomac chez la souris est extrêmement rare. Ceci est confirmé dans nos expériences où les animaux sont maintenus à un régime de pain et de lait.

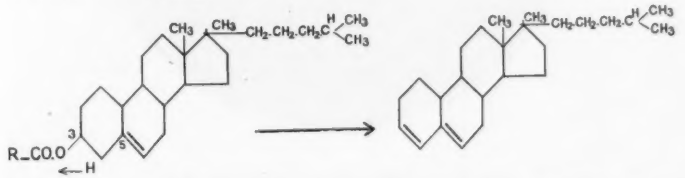
Il faut d'ailleurs remarquer qu'avec d'autres régimes tels que par exem-

On pourrait objecter que ce ne sont là que des expériences de laboratoire sans conséquence pratique, parce qu'en général nous n'absorbons pas de substances cancérigènes comme le benzopyrène. En raisonnant de la sorte, on commettrait une grave erreur.

Je ne veux pas parler de substances comme les colorants, des composés « azo », par exemple, dont l'industrie s'est emparée pour la belle présentation de nos aliments. Mais il y a déjà plusieurs années que, le premier, j'ai soutenu, à la conférence Leeuwenhoek (Paris, 1937), que les graisses surchauffées à des températures de 200° C. et plus encore ont une action cancérigène indéniable. Ces graisses sont absorbées de manière continue pendant des dizaines d'années.

De plus, j'étais arrivé au concept que ce sont les stérols, contenus dans ces graisses, dont la structure est changée par action pyrogène.

Les expériences poursuivies pendant ces dernières années ont confirmé ce concept : l'ingestion orale prolongée de graisses surchauffées produit des lésions de l'estomac, allant de la gastrite chronique simple jusqu'aux papillomes, adénomes, carcinomes et même aux tumeurs du foie. A cet égard, je me trouve en accord parfait avec les données publiées récemment par Roffo et Domagk.



Quant à la question de la transformation chimique que subissent ces stérols, je ne puis me ranger au côté de Roffo, qui soutient qu'il s'agit d'oxydation et de formation de péroxydes dans la chaîne latérale. Selon nous, l'action pyrogène (et ultraviolette) sur *les éthers de cholestérine* (1) consiste dans une

ple « dogcake » ou « chickenfood », aliments sans garantie aucune, mais qui contiennent sans aucun doute de l'huile de morue surchauffée, les animaux « témoins » sont parfois soumis à une expérience involontaire.

(1) Il y a une grande différence entre l'irradiation de cholestérine et celle d'éthers de cholestérine. Dans ce dernier cas, la chaîne d'acide gras peut fonctionner comme accepteur d'hydrogène. L'inactivité carcinogénique de la cholestérine irradiée (BERGMANN, *Zeitschr. für Krebsforsch.*, Bd. 48, p. 546) ne peut étonner.

déshydrogénation, menant à la formation de α cholestérylène (3.5. cholestadiène).

Les expériences faites au moyen de cette substance pure et cristallisée obtenue aux dépens des stérols des graisses chauffées et dissoutes dans l'huile de coco, bien que non encore terminées, me permettent déjà d'affirmer que l'action cancérigène de l'α cholestérylène est très vraisemblable.

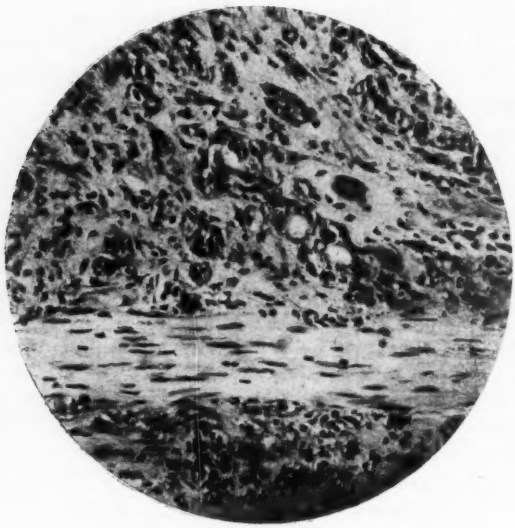


Fig. 1. — Type adéno-carcinomateux.

Je ne veux pas entrer ici dans des détails d'ordre chimique ; ce sujet sera traité par mon collaborateur, le Dr Veldstra ; il suffit que sa constitution, ses propriétés de réfraction, sa rotation et ses spectres de fluorescence et d'absorption aient été déterminés.

Je voudrais seulement signaler que *l'examen polarographique* peut rendre de réels services pour déceler des substances cancérigènes et en particulier ces produits nés des stérols par les opérations de surchauffage et même d'irradiation ultra-violette.

Nous entendons par polarographie : l'enregistrement automatique sur papier photographique des oscillations d'un galvanomètre à miroir, produites par la décharge des ions à la cathode de mercure coulant par gouttes, à la suite d'une tension électrique augmentant régulièrement. Cette augmentation de voltage est effectuée par le déroulement régulier d'un fil monté sur un cylindre tournant par force motrice. La diminution de résistance ohmique va de pair avec l'augmentation de force électromotrice.

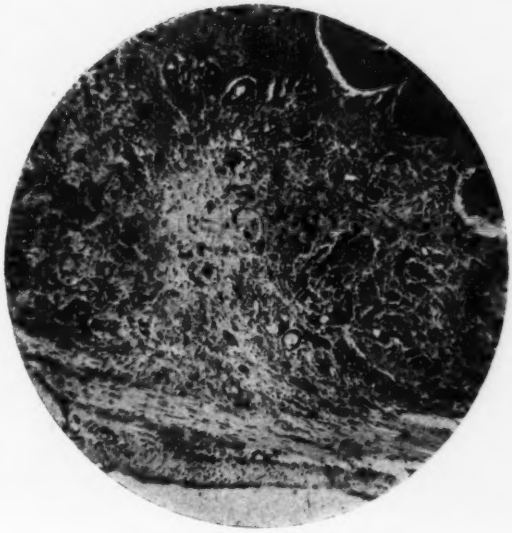


FIG. 2. — Adéno-carcinome de l'estomac.

Une solution quelconque contenant des ions divers montre des tracés où les points de décharge des ions (caractéristiques pour chaque ion quant à la tension électrique nécessaire) se traduisent par des montées de grandeur équivalente à la quantité réduite.

Or, Heirowsky et Gosman ont trouvé qu'il n'est nullement nécessaire d'employer seulement des solutions aqueuses. On peut, par exemple, parfaitement enregistrer la décharge des ions cupriques dissous dans du méthanol, additionné d'acide sulfurique. Cette expérience se fait dans des conditions intéres-

santes, car ainsi, il est possible d'enregistrer l'effet de l'addition de substances, comme les cancérigènes, sur la décharge ionique. En effet, tandis que les substances cancérigènes sont toutes insolubles dans l'eau, elles sont, au contraire, plus ou moins solubles dans l'alcool méthylique. Nous avons observé qu'en général, les substances cancérigènes ont un effet très curieux

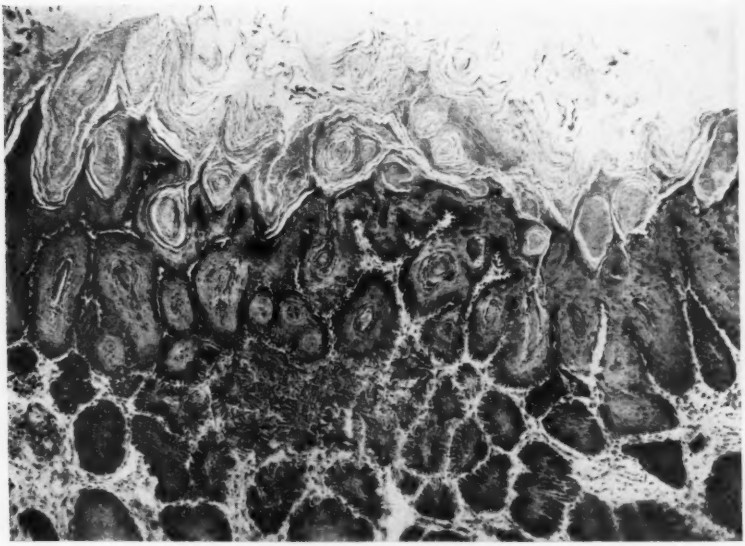


FIG. 3. — Type spino-cellulaire.

sur la courbe contrôle donnée par le sulfate de cuivre seul, dissous dans le méthanol.

A un certain point, à 350 millivolts environ, elles sont elles-mêmes réduites, empêchant ainsi la réduction cuprique régulière en provoquant une fêlure de la courbe. Les substances non cancérigènes ajoutées n'influencent pas la courbe régulière. Le 3.5. cholestadiène ne fait pas exception à cette règle, et nous pouvons poursuivre, par détermination polarographique, la déshydrogénation de l'oléate de cholestérine sous l'effet de la chaleur et des radiations ultra-violettes.

Sans vouloir trop affirmer, on peut prédire que cette méthode

sera appliquée un jour pour déceler, dans nos aliments graisseux, la présence de substances à pouvoir cancérigène, formées par traitement incorrect.

Je voudrais formuler ainsi mes conclusions :

1° L'ingestion orale de substances cancérigènes peut produire, chez la souris, des cancers de l'estomac.

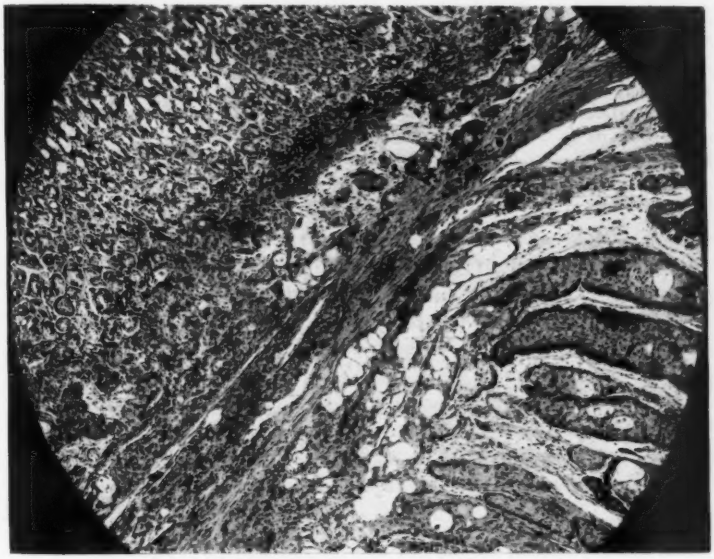


Fig. 4. — Type spino-cellulaire.

2° Du point de vue histologique, ces cancers sont aussi bien des carcinomes spino-cellulaires que des adénocarcinomes.

3° Les graisses surchauffées possèdent un pouvoir cancérigène que l'on doit attribuer, du moins en partie, aux stérols déshydrogénés, contenus dans ces graisses.

4° L'examen polarographique paraît une méthode appropriée à déceler ces substances dans nos graisses alimentaires.

***

Pour terminer, je crois presque superflu d'indiquer comment ces connaissances nouvelles pourraient apporter une contribution à la médecine préventive, de cette forme redoutable de cancer, parce que difficile à diagnostiquer et plus difficile encore à guérir.

Litterature

WATERMAN (N.). — *Acta brevia neerlandica*, VII, 1, 1937.
— *Acta Cancerologica*, vol. II, 5-6, 375, 1936.
— *Acta Cancerologica*, vol. III, 2, 3, 1938.
— *Conférence de la « Leeuwenhoekvereeniging »*, Paris, 1937.
— *C.R. de la Société de biologie*, CXXX, 1115, 1939.
ROFFO (A.-H.). — *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1938, 47, 473.
— *Bulletin del Instituto de Medecina Experimental*, 1938, N° 48.
DOMAGK (G.). — *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 48, 4, 283, 1939.

(*Travail du Laboratoire Antoni Van Leeuwenhoek-Huis, Amsterdam*).

A propos de quelques tumeurs malignes observées au Soudan français

PAR

J. BABLET et A. SICÉ

La détection du cancer en Afrique noire est entrée, depuis quelques années, dans une phase active et un certain nombre de documents ont été déjà réunis.

Sans qu'on puisse actuellement songer à rassembler les renseignements épars qui ont été obtenus et à en faire la synthèse, la documentation recueillie dans les colonies françaises est assez riche pour qu'on puisse y glaner un certain nombre de cas offrant, au point de vue morphologique, un intérêt particulier. Tels sont les trois cas récemment observés au Soudan par l'un de nous et que nous allons relater brièvement.

I. Epithélioma glandulaire sigmoïdien et colite amibienne

Observation clinique. — L. D..., ♂, 40 ans, de race bambara, originaire de Sikasso, souffrait depuis longtemps de troubles gastro-intestinaux mal définis, et présentait en particulier des alternatives de constipation et de diarrhée. Il avait été hospitalisé à deux reprises en 1936 et en 1937 pour affections pulmonaires, et l'attention des médecins n'avait pas été attirée du côté de l'appareil digestif.

Le 6 juin 1938, après une longue période de constipation opiniâtre, il prend un purgatif indigène qui déclanche de violentes coliques sans autre résultat. Le 7 et le 8, le ventre est ballonné, les douleurs sont violentes, pas de selles, hoquet continu. Un lavement, le 10, amène une légère débâcle, mais aucun soulagement.

Le malade est hospitalisé. Température 38°3, l'abdomen est très ballonné et le tympanisme complet, sauf une aire de matité limitée du flanc gauche. Palpation difficile. Léger subictère conjonctival. Foie

percutable sur 7 cm. Plusieurs selles diarrhéiques sans glaires ni sang. Urines normales. Signes de sclérose des sommets.

Le 11 juin, selles diarrhéiques, hoquet intermittent, T. 38°. Le 12, persistance des signes de subocclusion, vomissements fréquents. Lavage d'estomac, injection d'eau salée hypertonique. Laparatomie médiane sous anesthésie à l'évipan puis à l'éther. Les anses grêles sont très dilatées, l'occlusion siège à la partie inférieure de l'anse sigmoïde. Etablissement d'un anus artificiel. Mort deux heures après l'intervention.

L'autopsie montre une tumeur périsigmoïdienne et un rétrécissement en virole de cette partie du gros intestin. (Dr Y. Bernard).

L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un épithélioma glandulaire de type cylindrique des parois intestinales et révéla en outre la présence d'innombrables amibes, tant dans les glandes nécrosées ou cancérisées que dans le stroma, infiltré de nombreux plasmocytes. L'aspect typique de la chromatine nucléaire autorise à affirmer qu'il s'agit bien de l'amibe pathogène Entamoeba histolytica.

La coexistence de colite amibienne et de cancer intestinal a été rarement signalée :

Au Brésil, Finochetto et Vacarezza ont publié, en 1920, une observation de tumeur intéressant le cœcum et le colon ascendant et coïncidant avec une rectocolite amibienne chronique. Toutefois, l'examen de la tumeur, enlevée chirurgicalement, ne montra qu'une réaction granulomateuse et ne put mettre les amibes en évidence. Les auteurs rapprochent ce cas de celui de Gominara et Lasnier, observé à Montevideo, où il s'agissait de tumeur inflammatoire intestinale d'origine amibienne et citent également les travaux de E. Chatton sur l'amibiase expérimentale du cobaye. Cet auteur a, en effet, constaté, chez cet animal, sous l'influence des amibes pathogènes, une hyperplasie glandulaire du cœcum de type cysto-adénomateux avec prolifération conjonctive qu'il qualifie de sarcomatoïde. Il conclut à une propriété néoplasmogène de l'amibe dysentérique. En réalité, il semble qu'il s'agissait de réaction hyperplasique purement inflammatoire des parois cœcales et l'aspect des lésions écarte tout soupçon de cancer.

Aux séances de la Société de gastro-entérologie, ont été communiquées, en janvier 1927, une note de Roux et Savignac sur l'amibiase et le cancer du rectum, et en juin 1935, une note de Augé et Viennot-Bourgin sur la colite amibienne à forme tumorale.

Reed et Anderson rapportent, en février 1936, quatre cas d'amibiase et cancer du colon (cœcum, sigmoïde, colon descen-

FIG. 1. — Nombreuses amibes pathogènes dans la lumière d'un tube glandulaire en voie de prolifération cancéreuse de l'anse sigmoïde. Gr. = 650.

dant). Ils estiment que l'amibiase peut mener au cancer, soit par l'irritation chronique qui résulte des lésions des parois intestinales, soit par l'intermédiaire des polypes et adénomes

bénins qui se développent souvent à la suite de lésions amibiennes du colon et subissent la dégénérescence cancéreuse.

Enfin, Santy et Morénas (1) ont récemment communiqué, à la Société de chirurgie de Lyon, deux observations détaillées, l'une d'un épithélioma glandulaire de l'anse sigmoïde, l'autre d'une tumeur de nature inflammatoire et de localisation identique, coïncidant tous deux avec une amibiase intestinale chronique en évolution.

De cette brève revue bibliographique, évidemment incomplète, on peut cependant conclure au caractère exceptionnel de la coexistence d'une colite amibienne et d'une tumeur maligne du gros intestin. Le processus hyperplasique d'ordre inflammatoire réalisé par la présence et la multiplication de l'amibe dans les parois intestinales (et en particulier au niveau des glandes) ne s'accompagne que fort rarement de cancérisation des mêmes tissus. Encore, lorsque pareille éventualité se réalise, ne peut-on avoir la certitude que la lésion amibienne a précédé la lésion cancéreuse.

Dans notre cas, en particulier, bien que le malade ait présenté des troubles intestinaux pendant longtemps, rien ne prouve que ces troubles étaient dus à une amibiase chronique. Le fait que l'attention n'a pas été attirée dans ce sens au cours de deux séjours à l'hôpital n'est pas en faveur de cette origine, car la dysentérie amibienne se manifeste habituellement par des signes qui ne peuvent passer inaperçus du malade, ni de l'entourage à l'hôpital. Nous n'excluons donc pas, *a priori*, la possibilité d'une colonisation amibienne de lésions cancéreuses préexistantes.

L'extrême rareté des cancers digestifs chez l'Annamite, porteur permanent de multiples parasites intestinaux, et en particulier d'amibes pathogènes, ne plaide guère en faveur d'un rôle déterminant des lésions intestinales chroniques d'ordre parasitaire sur l'éclosion du cancer.

Dans les lésions d'origine amibienne observées en Indochine, aussi bien au niveau du foie que du tube digestif, nous avons surtout constaté le pouvoir nécrosant et destructeur de l'amibe, la réaction inflammatoire des tissus n'étant marquée que par une infiltration leucocytaire abondante, sans hyperplasie notable des éléments épithéliaux ou du stroma conjonctif.

(1) *Lyon Chirurgical*, juillet-août 1939.

II. Sarcome histiocytaire du vertex

Observation clinique. — Un homme de 40 ans environ, Diara Diakité, de race Sarakolé, originaire de Nioro (zone sahélienne du Soudan), se présente en décembre 1938 au Dispensaire de Bamako pour plaie ulcéreuse du cuir chevelu.

Le début de cette affection remonte à 8 mois. A ce moment apparut sans traumatisme préalable, au niveau du vertex, un petit bouton

Fig. 2. — Indigène du Soudan français porteur d'une tumeur végétante du vertex.

indolore dont la pression libérait une matière épaisse et mollasse. Ce bouton grossit progressivement et s'ulcéra. Des douleurs assez vives décidèrent le malade à demander une consultation au dispensaire.

On y constate, à la partie postérieure de la suture sagittale, débordant sur la région pariétale gauche, une tumeur végétante, dressée comme un champignon perpendiculairement à la surface du cuir chevelu. De forme cylindrique, elle mesure 10 cm. de diamètre sur 8 de haut. Sa base se continue avec le cuir chevelu par un bourrelet régulier sans infiltration apparente des tissus voisins. L'extrémité supérieure est creusée en cratère taillé à pic, surplombant une zone centrale ramollie et ulcérée. La coloration rouge violacé de cette surface bourgeonnante contraste avec la teinte noire des téguments qui l'entourent. Un liquide sanieux et fétide s'écoule de cette tumeur qui saigne abondamment au moindre contact.

La consistance de l'ensemble est très ferme, presque ligneuse. La mobilité sur les plans profonds est très réduite. Cependant l'os ne semble pas intéressé, ce que confirmera la radiographie.

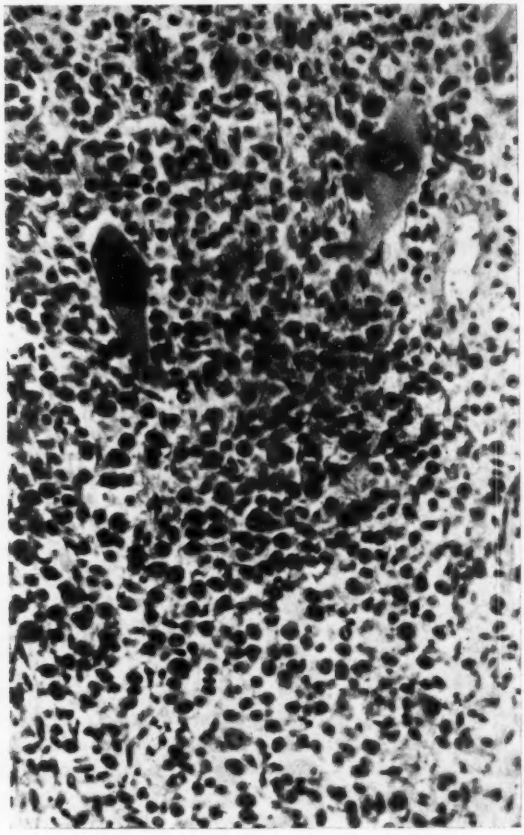


Fig. 3. — Sarcome histiocytaire du vertex chez un Soudanais. Gr. = 150. Cellules dissociées de dimensions inégales.

Tous les ganglions régionaux, occipitaux, pariétaux, cervicaux sont gros, durs, indépendants, mobiles et indolores. Un ganglion axillaire est également hypertrophié. Aucun n'est ulcéré.

Pas de lésions viscérales cliniquement décelables ; mauvais état général. Réaction de Bordet-Wassermann +.

Une biopsie pratiquée au niveau du bourrelet supérieur entraîne une hémorragie abondante.

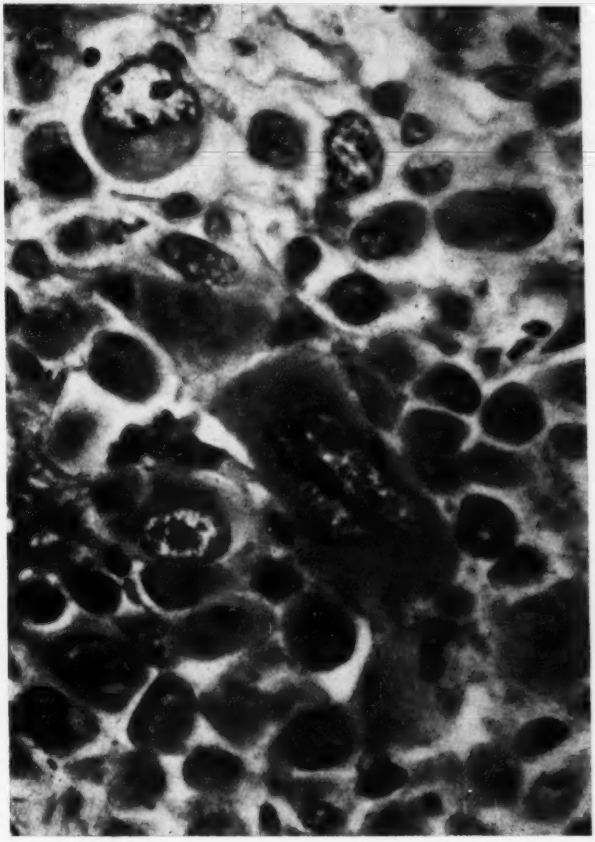


FIG. 4. — Sarcome histiocytaire du vertex. Gr. = 650. Certains éléments ont gardé le type histiocytaire assez pur, d'autres atteignent des dimensions considérables.

L'examen histologique montre une large ulcération épidermique comblée en surface par un exsudat fibrino-leucocytaire et en profondeur par un tissu conjonctif riche en vaisseaux et

en collagène. Au sein de cette réaction conjonctive, apparaissent des cordons cellulaires plus ou moins denses, formés d'éléments

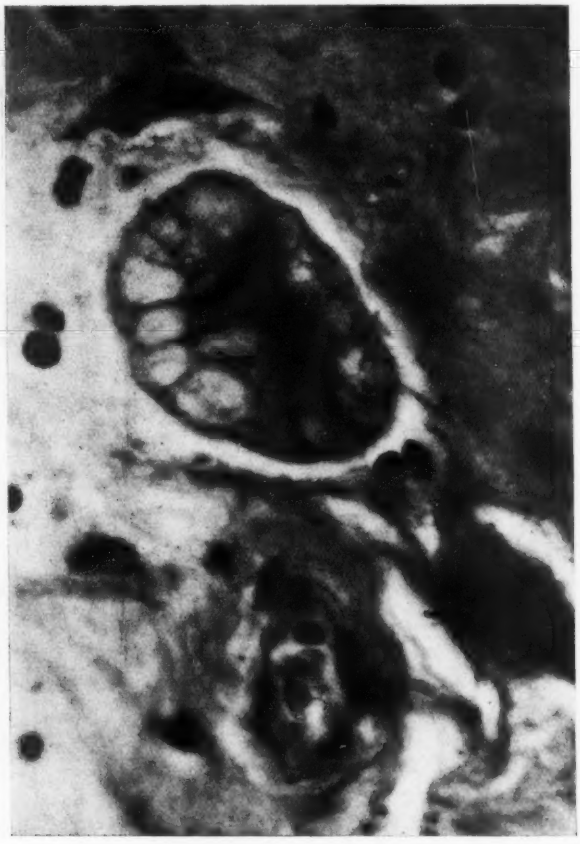


FIG. 5. — Histiocyte monstrueux dans un sarcome du deltoïde observé chez un indigène de Brazzaville (Congo français). Gr. = 650.

dissociés, que séparent de fines fibrilles collagènes. Les cellules, généralement arrondies, sont de taille très inégale et les plus grandes, qui atteignent 50 à 100 μ, ont des contours assez irréguliers. Les noyaux, toujours volumineux, riches en chromatine,

sont parfois monstrueux, généralement uniques, mais il existe des éléments à deux ou plusieurs noyaux. Le cytoplasme est proportionnellement d'autant plus abondant que la cellule est plus grande : il apparaît homogène, sans vacuoles ni inclusions. Les mitoses atypiques ne sont pas rares.

Il s'agit, de toute évidence, d'une réaction mésenchymateuse d'ordre néoplasique déclanchée par une irritation inflammatoire prolongée dont l'étiologie est difficile à préciser. Il semble qu'on puisse supposer, avec quelque vraisemblance, que la petite tumeur du début était un kyste sébacé, infecté plus tard par grattage et manipulations diverses. Sans doute, à la réaction leucocytaire consécutive, ont succédé des phénomènes de résorption actifs entretenus par des hémorragies répétées et des destructions cellulaires. Les éléments réticulo-endothéliaux ainsi sollicités se sont multipliés et la frêle barrière qui sépare les processus hyperplasiques bénins des néoformations cellulaires s'est effondrée sous la poussée des irritations répétées et peut-être à la faveur d'un fléchissement de la résistance organique.

Quoi qu'il en soit, on se trouve en présence d'une tumeur maligne ayant pour origine la prolifération des histiocytes du tissu cellulaire sous-cutané. Désignées sous des noms divers — sarcomes à grandes cellules d'origine réticulaire (Ewing), réticulo-histio-sarcome (Cracium et Ursu), sarcomes dictyocytaires giganto-cellulaires (Géry et Bablet), histiocytomes malins (A. Dupont) — ces tumeurs ont été l'objet d'une étude récente approfondie de ce dernier auteur.

Leur diagnostic s'appuie sur la topographie de la lésion primitive, sur la structure cellulaire de la tumeur et sur la morphologie des éléments remarquables par leur polymorphisme et leurs monstruosités nucléaires (1).

III. Epithélioma glandulaire atypique de la parotide

Observation clinique. — Un indigène de race bambara, âgé de 40 ans environ, originaire de la région de Doilla (Soudan), est hospitalisé à Bamako en mai 1938 pour tumeur parotidienne douloureuse.

(1) Nous avons rencontré récemment, dans une tumeur du deltoïde observée chez un indigène de Brazzaville (Dr Saleun), d'énormes cellules vraisemblablement d'origine réticulaire dont la morphologie évoque celle des éléments de notre tumeur soudanaise. La figure 5 montre une de ces curieuses cellules, qui se différencie nettement des cellules de Sternberg et des cellules araignées des sarcomes rhabdomyoblastiques.

Il n'a jamais quitté l'Afrique Occidentale et il n'y a rien à retenir dans ses antécédents héréditaires ou personnels.

FIG. 6. — Deux zones contiguës d'une tumeur parotidienne chez un indigène soudanais montrant le passage de la tumeur mixte à l'épithélioma massif. Gr. = 100.

La lésion qui motive son entrée à l'hôpital est apparue il y a 2 ans environ, sous forme d'une tuméfaction dure de la taille d'un pois. Elle a peu à peu augmenté de volume, provoquant des douleurs spontanées s'irradiant vers le cou et la face.

A l'examen, tumeur du volume d'un œuf de poule, s'étendant le long de la branche horizontale du maxillaire inférieur, du lobule de l'oreille, qui est libre, jusqu'à 3 cm. en avant de l'angle de la mâchoire; tumeur dure, irrégulière, non lobulée, adhérente à la peau et aux plans profonds. Les téguments, de teinte noire franche, ne présentent aucune modification d'ordre inflammatoire.

Nombreux ganglions carotidiens, durs, mobiles, indolores, de l'angle de la mâchoire au creux sus-claviculaire. Parésie du facial sans atteinte des IX, X, XI et XIIe paires. Pas de troubles de l'audition, pas de bourdonnements d'oreille. Limitation des mouvements du maxillaire qui préoccupe beaucoup le malade.

Les fonctions digestives sont normales, l'appétit conservé, l'état général est bon, pas de troubles circulatoires, pas de fièvre.

Une biopsie est pratiquée en vue d'un examen histologique.

Celui-ci révèle l'existence d'un néoplasme très polymorphe et dont la malignité n'est pas douteuse. On y observe tous les stades de la prolifération glandulaire depuis les acini isolés à épithélium végétant et à lumière conservée jusqu'à l'épithélioma massif à grandes cellules acidophiles d'aspect endocrinien où de nombreux capillaires serpentent entre les travées cellulaires à la façon des sinusoïdes. En bordure de la zone tumorale proprement dite, on trouve, dans un tissu conjonctif dense, des acini déformés, à parois effilochées, étirées, réalisant l'aspect autrefois décrit sous le nom de tumeur mixte. L'infiltration leucocytaire du stroma est très accusée, mais non diffuse, elle forme de gros nodules lymphoplasmocytaires autour de quelques vaisseaux ou au voisinage de certains groupes d'acini en voie de cancérisation. Elle semble indiquer une inflammation chronique qui aurait précédé et peut-être provoqué la cancérisation des éléments glandulaires.

L'intérêt de cette tumeur réside dans son polymorphisme qui offre, sous une forme presque schématique, les aspects si divers qu'est susceptible de réaliser la prolifération maligne des épithéliomas salivaires.

Quelques appareillages accessoires de la curiethérapie

PAR

Y.-L. WICKHAM

Lorsque l'on effectue un acte thérapeutique, que ce soit l'ingestion d'un médicament, une intervention chirurgicale ou un traitement physiothérapique, on recherche un double but :

1° agir le mieux possible sur l'état morbide que l'on veut modifier ou détruire ;

2° agir le moins possible sur les éléments sains du malade : état général, tissus voisins de ceux que l'on veut détruire.

Or, en curiethérapie habituelle, comme il n'est pas possible de localiser la direction des rayons ainsi qu'on peut le faire en radiothérapie pénétrante, nous avons cherché s'il était possible néanmoins de protéger plus ou moins les tissus et organes voisins.

En ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, j'avais présenté à la Société du Cancer, en 1932, des bouchons semi-protecteurs (plomb dans la moitié de leur sphère), établis dans ce but. Or, la pratique n'a pas répondu à la théorie et j'ai abandonné ces appareils, mais le procédé de fixation que j'avais imaginé m'a donné, au contraire, toute satisfaction. Il s'agit d'un anneau en caoutchouc amétal fixé à une tige de même matière parcourue en son centre par un fil métallique semi-rigide. Cette tige sort du vagin et on la fixe dans le pli de l'aine après l'avoir courbée au point voulu à la sortie du vagin.

Actuellement, je fixe toujours par ce système les bouchons en liège porte-radium habituels et les sondes intra-utérines. Ce procédé permet :

1° la suppression de la compresse vaginale de fixation qui est un défi à l'infection ;

2° un éloignement des parois recto- et vésico-vaginales ;

3° une fixation parfaite qui permet à la malade une garde-robe quotidienne et de lui donner plusieurs lavages vaginaux chaque jour.

Depuis que j'utilise ce procédé, je n'ai plus eu d'incident infectieux gênant la marche correcte du traitement combiné radio-radiumthérapique des cancers du col de l'utérus.

En ce qui concerne les épithéliomas buccaux, avec M. Housset, chef du Service de stomatologie de l'Institut du Cancer, nous avons cherché à protéger, autant que possible, les gencives, les dents, les maxillaires, les joues, le voile, lorsque l'on fait une curiepuncture de la langue ou vice-versa.

Après de nombreuses recherches, nous nous sommes arrêtés au procédé de protection par la distance. Nous plaçons, en effet, des appareils de prothèse en vulcanite avec épaississements en certains points, destinés à écarter le foyer d'irradiation des tissus sains voisins.

Lorsque ces appareils peuvent être faits et lorsqu'ils sont bien tolérés et conservés par le malade pendant tout le traitement, il ne se produit pas de radiomucite et *à fortiori* de radionécrose post-thérapeutique parfois si douloureuse et préjudiciable à l'état général du malade.

Dans un autre ordre d'idée et dans le but de remplacer la radiumpuncture d'un cancer de la partie mobile du voile, nous avons, M. Housset et moi, dans le service de Mme Laborde, à l'Institut du Cancer de l'Université de Paris, où tous les essais mentionnés ci-dessus ont été faits, imaginé des appareils porte-radium en tubes de caoutchouc souples contenant de très petites cellules de radium et qui, par leur élasticité, restent constamment au contact de la tumeur, aussi bien à sa face buccale que sur sa face nasale, s'il y a lieu.

Ce sont des appareils bien tolérés que l'on doit considérer comme adjuvants dans la thérapeutique des épithéliomas du voile et des amygdales.

(*Institut du Cancer de l'Université de Paris.*
Directeur : M. G. Roussy).

L'atypie cellulaire dans les sarcomes provoqués par le méthylcholantrène chez les Muridés

Note préliminaire

PAR

M. ATHIAS et Mlle FURTADO DIAS

Dans une communication présentée à la Société de Biologie (*T. CXXVII, séance du 15 décembre 1937*), nous avons décrit les tumeurs que nous avons pu provoquer chez des Muridés (rat et souris) par des injections de méthylcholanthrène. Nous avons employé ce produit en solution à 0,3 % dans de l'huile d'arachide, à la dose de 0,4 cc. pour chaque animal.

Les injections ont été faites dans le parenchyme de certains organes, rein, testicule et glande mammaire, et aussi dans le tissu sous-cutané. Les tumeurs obtenues appartenaient au groupe des sarcomes, en partie fuso-cellulaires, en partie à cellules polymorphes, très pauvres en stroma collagène, avec un grand nombre de formes cellulaires atypiques, parmi lesquelles on trouve des cellules géantes atteignant quelquefois 150 μ de long et qui renferment presque toujours des formes nucléaires monstrueuses. Nous en avons fait une étude minutieuse, dans le but de déterminer, autant que possible, leur signification, leur origine et leur rôle au point de vue de la malignité de la tumeur. C'est le résultat de cette étude, non encore complètement terminée, qui fait l'objet de cette note préliminaire.

Ce n'est pas tant l'aspect très variable de ces éléments, d'origine assurément mésenchymateuse et qui peuvent revêtir un polymorphisme très accentué, que les formes excessivement

compliquées de leurs noyaux qui ont retenu plus spécialement notre attention.

Pour quelques-unes de ces formes, nous ne devons pas hésiter à les considérer comme l'expression de mouvements actifs de ces cellules ou de leurs noyaux, puisque des formes absolument semblables ont été trouvées par nous dans les cultures de ces tumeurs, dans des cellules émigrant activement dans le milieu de culture. Cependant, en en faisant un examen plus approfondi, nous sommes arrivés à établir facilement la distinction entre les éléments au repos et ceux qui se trouvaient en mouvement. L'aspect de la chromatine, plus ou moins étirée, la direction des filaments du réseau de linine, nous donnent toujours la sensation bien nette du mouvement, lorsqu'il existe.

Les cellules monstrueuses sont si abondantes dans les tumeurs du méthylcholanthrène qu'on peut compter, en moyenne, 2 ou 3 de ces éléments par champ microscopique.

Ces tumeurs ont donné 30 à 40 % de cas positifs dans les premières transplantations. Plus tard, après 5 à 8 passages, nous avons eu 100 % de cas positifs.

En examinant ces dernières tumeurs, nous constatons qu'elles ont conservé le type histologique primitif, mais que le nombre des cellules géantes s'est considérablement réduit ; en effet, on ne voit plus, en parcourant des séries de coupes histologiques, que quelques-unes, isolées par çi, par là. La malignité, le pouvoir de croissance de la tumeur ne semblent donc pas liés à la présence de ces cellules monstrueuses, ce qui est d'accord avec Morgan et Seecoff, entre autres.

L'hypertrophie cellulaire étant en relation intime avec l'état physico-chimique de la cellule, et Ludford ayant vérifié que, en empêchant la division mitotique par augmentation de la viscosité du cytoplasme, par exemple, les cellules présentent des phénomènes de gonflement, d'hypertrophie et un commencement de dégénérescence, on peut admettre que les phénomènes observés dans nos passages sont bien la confirmation que ces cellules géantes sont des éléments voués à disparaître.

La croissance de la masse tumorale se fait, on ne peut en douter, par les mitoses typiques, d'une richesse chromatique semblable à celle des cellules des tissus normaux ; elles sont très abondantes, tant dans les tumeurs primitives que dans celles résultant de l'inoculation, et se montrent dans des cellules mesurant seulement 18 à 30 μ de diamètre.

Dans les formes de division indirecte que nous pouvons observer dans des cellules géantes, il y a toujours des anomalies. Il y a des chromosomes aberrants, des figures pluripolaires et presque toujours une dispersion finale de grains chromatiques dans une masse cytoplasmatique plus homogène et plus dense. Jamais nous n'avons trouvé des anaphases qui seraient, pour ainsi dire, la preuve du pouvoir qu'auraient les cellules géantes de reproduire par mitose les éléments du même type cellulaire. On voit aussi, bien que rarement, quelques figures de division directe (figures en haltère), mais ce sont toujours les petits éléments, qui forment la grande masse de la tumeur, qui en sont le siège.

Dans les cellules géantes, dont la relation nucléo-plasmatique est toujours modifiée, on assiste à des phénomènes bien curieux qui rappellent, jusqu'à un certain point, des figures d'acinèse.

A côté d'éléments qui se montrent comme de grandes masses plasmodiales résultant de la fusion ou bien de l'incorporation de cellules voisines, et dont les noyaux, plus tard, se fusionnent en donnant une masse nucléaire énorme située à l'un des pôles de la cellule, il en est d'autres dont les noyaux présentent des bourgeons de grandeur variable, reliés à la masse nucléaire principale par des filaments quelquefois extrêmement ténus et souples qui, à un moment donné, doivent se rompre pour former de jeunes noyaux-fils.

Mais quelquefois encore, les cellules plurinucléaires se produisent d'une façon tout à fait différente. On assiste à de véritables explosions de la masse nucléaire primitive et il en naît des noyaux multiples ; ceux-ci, malgré leur indépendance, restent au sein d'un cytoplasme indivis.

Tous ces phénomènes se passent, non seulement dans les cellules à substance chromatique dispersée à la surface d'un réseau à mailles larges et irrégulières, sous la forme de grains plus ou moins fins, mais aussi dans des noyaux en apparence sains, dont la chromatine montre des réactions de colorabilité et une distribution du type normal, au-dedans de la membrane nucléaire.

Les cellules géantes contiennent souvent des nucléoles vrais ou plasmosomes, qui se colorent intensivement par les couleurs acides. Dans nos cellules, ils sont ronds, réguliers et énormes. Des formations semblables, quant à leur forme et distribution, mais ne se laissant pas colorer par les couleurs acides, prenant

par contre, par l'éosine, un ton brunâtre plus ou moins foncé, peuvent encore apparaître dans les noyaux de ces éléments. Il peut bien s'agir ici de nucléoles vrais dont la substance aurait subi une modification chimique, ce qui peut traduire un moment inconnu de la vie cellulaire.

Associer l'idée de l'existence des éléments géants à des phénomènes dégénératifs de la tumeur ne nous semble pas acceptable, du fait que nous les avons vus aussi abondants dans des tumeurs avec des zones de nécrose étendues, que dans celles qui n'en avaient point ; on en voit d'aussi abondants tout près des vaisseaux ou des lacs sanguins qu'à l'intérieur de zones denses de la tumeur où l'irrigation paraît presque nulle. Si on admet leur formation éventuelle par la fusion d'éléments contigus de la tumeur, il est difficile de les considérer comme provenant des cellules du système réticulo-endothélial.

Nous penchons plutôt, pour expliquer la genèse de ces cellules, vers l'existence de phénomènes de déséquilibre du métabolisme cellulaire qui, en conduisant à une modification physico-chimique du cytoplasme, provoqueraient l'hypertrophie cellulaire, la fusion plasmodiale, un trouble de la relation nucléo-plasmatique, d'où l'incapacité du processus de la division caryonétique régulière, la dispersion des chromosomes, la dégénérescence et la désintégration totale.

[*Institut Portugais d'Oncologie, Lisbonne (Portugal)*].

Caractères généraux des maladies à virus cancérigènes

(Maladies bryocytiques ou à sporozoaires)

PAR

Frédéric J. BOSC (Montpellier)

Dès 1895, j'ai consacré mes efforts à l'étude du groupe morbide auquel j'ai donné le nom de *Maladies bryocytiques ou maladies à sporozoaires*. J'ai montré que l'on pouvait faire entrer dans ce groupe toutes les maladies éruptives nodulaires aiguës telles que la clavelée, la variole, la vaccine, la fièvre aphteuse, la rougeole ; puis les maladies éruptives à évolution plus lente, à gros nodules d'inoculation et de généralisation, comme la syphilis ; des maladies éruptives, tel que le cancer, dont le nodule d'inoculation est une tumeur volumineuse qui paraît capable de durer indéfiniment et dont la généralisation éruptive est rare, mais certaine ; des maladies qui réalisent des formes tumorales aiguës, avec ou sans éruption, comme la variole aviaire, le sarcome aigu de la poule, de Peyton-Rous, le papillome de Shope ; enfin, ces maladies aiguës ou suraiguës qui, comme la rage, la grippe, l'encéphalite épidémique, le rhumatisme articulaire aigu, ne présentent pas de tumeur visible à l'œil, uniquement parce que leur virus a une affinité spéciale pour la cellule nerveuse incapable, par sa différenciation, de proliférer.

Toutes ces maladies sont réunies par des caractères communs lésionnels, symptomatiques et pathogéniques :

A. Caractères lésionnels

Le caractère essentiel des lésions de ces maladies est de faire proliférer les cellules fixes, épithéliales et conjonctives (d'où le nom de maladies bryocytiques, de βρυειν, faire proliférer, κυτος, la cellule), en leur faisant perdre leurs caractères spécifiques, par retour au type phagocytaire, pour constituer des néoformations cellulaires anarchiques épithéliales ou conjonctives aboutissant à des nodules ou à des tumeurs.

a) Néoformations épithéliales. — Si on inocule du claveau ou du vaccin à la *cornée* (formée uniquement de cellules épithéliales malpighiennes), on obtient un nodule d'inoculation formé par une prolifération karyokinétique atypique, à globes épidermiques, qui réalise une *tumeur épithéliale pure* du type malpighien.

L'inoculation de claveau à la *peau* de l'agneau produit aussi un nodule d'inoculation par prolifération malpighienne atypique à globes épidermiques, mais comme avec l'inoculation, même la plus superficielle, le virus atteint le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium, on aura une prolifération épithélio-conjonctive.

Les *nodules de généralisation ou éléments éruptifs* se manifestent, non seulement à la peau, mais au niveau des épithéliums des muqueuses et des glandes, et ils sont dus à une prolifération atypique de chacune des espèces de cellules épithéliales atteintes par le virus. C'est ainsi que l'on observera : des tumeurs malpighiennes à globes épidermiques de la peau et du rumen (partie d'estomac à revêtement épidermique) ; des tumeurs glandulaires de la caillette, dures, saillantes, blanchâtres, formées par la prolifération de cellules épithéliales gandulaires atypiques et dont les amas volumineux dissocient la sous-muqueuse pour y former des nodules profonds d'infiltration ; des tumeurs du foie, en goutte de bougie, formées par les proliférations adéno-épithéliomateuses biliaires et hépatiques ; et aussi des adéno-épithéliomes très délicats du poumon, du volume d'un grain de mil ou en amas et formés par la prolifération atypique des cellules alvéolaires (voir les figures de ces lésions in : Professeur F.-J. Bosc, *Centr. F. Bakteriol.*, 1903).

On peut donc dire, de toutes ces tumeurs épithéliales d'inoculation et de généralisation : qu'elles constituent autant de *cancers aigus ;* qu'elles sont révélatrices de l'action, sur chacun des divers types de cellules épithéliales, d'un *virus cancérigène*

dont l'inoculation à la cornée réalise un cancer malpighien à globes épidermiques à l'état de pureté et qui pourra servir de pierre de touche pour la détermination de la nature bryocytique d'une lésion.

b) *Néoformations conjonctives.* — Elles sont constituées par la prolifération anormale et atypique d'*histiocytes* qui s'hypertrophient, se divisent par karyokinèse, se libèrent de la trame conjonctive pour former des nodules ou des tumeurs, comme la partie profonde du chancre claveleux et la tumeur d'inoculation de la syphilis, dont la structure correspond à des *néoformations conjonctives de type embryonnaire ;* ou bien par des tumeurs volumineuses, comme celles que j'ai pu réaliser par inoculation de claveau très virulent dans le tissu conjonctif profond chez l'agneau, qui présentent la structure d'un *sarcome aigu à cellules fusiformes* et qu'il faut mettre à côté du sarcome aigu de la poule de Peyton-Rous.

Si, de plus, on étudie des parties, comme le chancre claveleux, où les proliférations épithéliales et conjonctives se rencontrent, on voit que ces cellules se libèrent, se mêlent, s'hypertrophient, deviennent atypiques et forment un *épithélio-sarcome aigu.*

La néoformation conjonctive bryocytique peut donc réaliser des néoformations du type sarcomateux à cellules embryonnaires ou fusiformes et des épithélio-sarcomes dont la nature est mise en évidence par l'inoculation à la cornée.

En somme, les *tumeurs bryocytiques d'inoculation ou de généralisation, épithéliales ou conjonctives, constituent des cancers aigus, épithéliomes, sarcomes ou épithélio-sarcomes dus à l'action d'un virus cancérigène.*

Toutes ces tumeurs présentent une *période d'induration* due à la prolifération atypique hypertrophique des cellules qui s'accroît pendant huit jours dans les maladies nodulaires éruptives aiguës (clavelée, vaccin, variole), qui peut durer plus longtemps dans la syphilis et qui apparaît comme ayant une durée illimitée dans le cancer.

Cette période d'induration est suivie d'une *période de résolution,* par dégénérescence utriculaire des cellules néoformées, qui aboutit à l'élimination totale de la prolifération avec *polynucléose de nettoyage* et qui constitue un véritable processus de guérison : c'est ainsi que la tumeur épithéliomateuse de la caillette, dans la clavelée, s'élimine en laissant un ulcère détergé, à bords taillés à pic. Ce processus de résolution, très facile à

suivre au niveau des nodules des maladies éruptives aiguës et de la syphilis, est *particulièrement actif dans le cancer :* les cellules du centre des lobules cancéreux dégénèrent pour former des pseudo-lumières glandulaires, puis des formations kystiques qui peuvent aboutir à une destruction kystique totale de la tumeur, c'est-à-dire à une véritable *guérison spontanée du cancer.* Mais en général, la prolifération très active des cellules cancéreuses de la périphérie dépasse le processus central de désagrégation, de sorte que la masse de cancer paraît augmenter sans arrêt.

c) Nous devons maintenant envisager les *caractères des lésions dans les maladies bryocytiques dépourvues de tumeurs* d'inoculation ou de généralisation visibles à l'œil nu, telles que la rage, l'encéphalite épidémique, la grippe, le rhumatisme poly-articulaire aigu. La raison de cette absence de prolifération est que les virus de ces maladies, en particulier de la rage et de l'encéphalite, ont une affinité extrême pour la cellule nerveuse incapable de proliférer. Ces cellules nerveuses, pénétrées par le virus, subiront l'hypertrophie progressive et l'utriculisation terminale qui sont les caractères des lésions de la cellule épithéliale bryocytique, mais leur spécialisation stricte les empêchera de proliférer et, d'autre part, les cellules épithéliales autres que les cellules nerveuses ne prolifèreront pas davantage puisqu'elles sont dépourvues d'affinité pour ce virus. A mesure que se fait la résolution, les cellules nerveuses parasitées laisseront essaimer leurs parasites dans les cellules nerveuses voisines, encore saines. Il essaimera toutefois quelques parasites vers les cellules conjonctives du voisinage, mais qui, en raison de leur faible affinité pour le virus, ne produiront que des nodules conjonctifs microscopiques ou histologiques, périvasculaires, non visibles à l'œil. La lésion essentielle de ces maladies bryocytiques non tumorales est donc celle de la cellule nerveuse telle qu'on la voit au maximum dans la rage, dans l'encéphalite et dans les formes hypernerveuses de la grippe et du rhumatisme. Dans les formes ordinaires de ces deux dernières maladies, des nodules conjonctifs histologiques se produiront hors du système nerveux et pourront y prendre une importance plus grande, tel le *nodule d'Aschoff* dans le rhumatisme ; et l'on pourra, dans la grippe, constater quelques délicates formations nodulaires épithéliales du poumon qui établiront un pont entre les formes bryocytiques sans tumeur et les formes tumorales.

B. Caractères symptomatiques

Il semble, au premier abord, qu'il existe un fossé entre la vaccine, la syphilis et le cancer, et un fossé encore plus profond entre ces dernières maladies et la rage ou l'encéphalite épidémique. Nous avons vu que toutes ces maladies ont un caractère commun, celui de faire proliférer les cellules fixes épithéliales ou conjonctives et, par suite, de présenter des nodules ou des tumeurs dont l'absence, dans certaines d'entre elles, dépend uniquement de l'affinité de leur virus pour la cellule nerveuse incapable de proliférer. Dans ces dernières maladies (rage, encéphalite), les phénomènes nerveux constitueront évidemment le tableau symptomatique essentiel. Mais ce tableau nerveux pourra s'atténuer en laissant prédominer des symptômes en rapport avec la dissémination de nodules conjonctifs dans l'endocarde (comme dans le rhumatisme articulaire aigu), ou avec la formation de petits nodules épithéliaux macroscopiques, comme dans la grippe à forme pulmonaire. Mais, d'autre part, les symptômes nerveux pourront, comme pour la rage, ou l'encéphalite, devenir prédominants dans certaines formes anormales des maladies éruptives nodulaires aiguës, telles que les formes hypernerveuses de la vaccine, de la variole, de la scarlatine, lesquelles coïncident avec l'absence ou l'atténuation de l'éruption nodulaire visible. Aussi voit-on actuellement assimiler l'encéphalite épidémique et l'encéphalite rhumatismale ou grippale, et ces dernières avec l'encéphalite vaccinale et l'encéphalite variolique ou scarlatineuse.

C'est cette similitude des phénomènes nerveux dans toutes ces maladies qui m'a dirigé vers la formation de ce grand groupe des maladies bryocytiques. J'avais été particulièrement frappé par la ressemblance du tableau de la rage avec celui de la forme hypernerveuse de la clavelée : l'agneau claveleux présente d'abord une période d'excitation avec hallucination, puis il marche devant lui, sans arrêt, la tête basse ; il marque indéfiniment le pas devant l'obstacle, puis fléchit de plus en plus sur ses membres postérieurs et meurt paralysé.

Le caractère symptomatique essentiel de ces maladies bryocytiques est donc d'apparaître comme des maladies éruptives dont les tumeurs d'inoculation ou de généralisation peuvent devenir énormes, comme dans le cancer, ou être limitées à des nodules, comme dans les maladies éruptives nodulaires aiguës,

toutes avec leurs périodes d'induration et de résolution. Ce tableau symptomatique peut être dominé par un état hypernerveux, surtout intense dans les maladies sans tumeur, de par une affinité spéciale pour la cellule nerveuse, mais qui peut se marquer aussi fortement dans les formes hypernerveuses des maladies éruptives dont l'éruption ne sort pas, de même que dans les maladies à type nerveux, on peut voir survenir de discrètes lésions nodulaires du poumon.

La chorée qui apparaît dans le rhumatisme peut se montrer, avec les mêmes caractères, dans les oreillons et peut laisser croire à l'existence d'une chorée primitive aiguë. On peut en dire autant des localisations endomyocardiques articulaires qui apparaissent les mêmes dans le rhumatisme, la scarlatine, la variole, les oreillons.

Eruptions nodulaires, néoformations tumorales, manifestations nerveuses, articulaires et endomyocardites, constituent un ensemble symptomatique propre aux maladies bryocytiques, mais dont les éléments seront groupés de diverses façons pour constituer des tableaux caractéristiques pour chacune des maladies bryocytiques ou de leurs formes anormales en rapport avec l'exagération de l'un des symptômes.

L'évolution prolongée, coupée de repos ou de poussées plus ou moins aiguës, est fréquente dans l'encéphalite comme dans la syphilis, par exemple ; elle est si marquée dans le cancer qu'elle fait penser à une maladie perdurable.

C. Caractères pathogéniques

Ces maladies dépendent d'un agent spécifique que l'on a pu isoler par filtration ; il est d'une telle petitesse qu'on lui donne le nom de *virus invisible*. Son inoculation en a montré le caractère essentiel qui est de faire proliférer les cellules fixes pour produire des tumeurs ayant les caractères d'un cancer aigu.

On peut donc croire que ce virus est localisé dans la prolifération cellulaire d'inoculation et, après un court passage dans le sang, dans les tumeurs de généralisation. Il apparaît comme vraisemblable que ce virus envahit les cellules sans les tuer d'emblée, de façon à permettre leur hypertrophie et leur prolifération, il y présente les stades d'une évolution en rapport avec l'évolution de la cellule tumorale elle-même.

Si l'on ajoute, à l'évolution de ce processus, sa limitation à la

cellule fixe épithéliale, dont l'atypisme n'est que le retour à un état de phagocytisme primitif, c'est-à-dire à un *état de défense sans intervention de polynucléaires ;* et si l'on constate que la prolifération cellulaire progresse à la périphérie du nodule cornéen, tandis que les lésions de dégénérescence augmentent en allant vers le centre, on est en droit de penser à l'existence d'un virus spécial qui essaime dans les cellules normales voisines et dont les stades de développement sont parallèles avec les stades des lésions cellulaires.

Si l'on suit, en effet, au microscope, les diverses phases du nodule d'épithélioma cornéen de la clavelée ou de la vaccine, l'on voit que les cellules jeunes de la prolifération périphérique renferment des inclusions spéciales extrêmement fines, que ces inclusions augmentent de volume parallèlement à l'augmentation hypertrophique et à la dégénérescence utriculaire des cellules. Les inclusions les plus petites de la périphérie se multiplient par division directe et essaimage vers les nouvelles cellules qui, pendant toute la période d'induration, se multiplient par karyokinèses à la limite de la tumeur ; puis ces parasites, en même temps que la cellule, augmentent rapidement de volume jusqu'à des formes colossales qui remplissent la cellule distendue, présentent des divisions chromatiques caractéristiques et laissent échapper, dans la vacuole dégénérative centrale du nodule, des mérozoïtes et des chromatozoïtes de volume variable et parfois, surtout dans la variole et le cancer, des formes kystiques précises.

D'après ce tableau, il s'agit bien d'une *vie symbiotique* entre le parasite et la cellule : les cellules proliférées s'hypertrophient par hyperactivité nutritive due à l'action d'un parasite non toxique, puis elles s'épuisent pour nourrir le parasite au cours de son développement progressif.

Ces inclusions se présentent avec les mêmes caractères dans les maladies éruptives nodulaires aiguës (vaccine, variole, clavelée) et dans le cancer épithélial. J'ai décrit toutes ces formes et leurs stades de développement, d'enkystement et de reproduction dans une série de mémoires ou de notes : *Cent. F. Bakt.*, 1903 ; *Comptes rendus de la Société de Biologie*, depuis 1902 ; dans mon livre sur *Le Cancer*, 1898, et dans la « *Presse Médicale* », 1908.

Pour mieux étudier les formes de ces parasites et leur développement, j'ai montré, dès 1898, qu'on pouvait les faire vivre dans un *milieu de sang de mouton ou de lapin rendu incoagula-*

ble par l'extrait de sangsue. J'ai pu y suivre la division directe des formes moyennes, le développement de formes kystiques et la sortie hors de ces kystes de formes plasmodiales douées de mouvements amiboïdes qui montrent qu'il s'agit bien, non pas de lésions dégénératives, mais d'êtres vivants capables de mouvements, de croissance et de reproduction.

Toutes ces formes, constatées dans les tumeurs vaccinales, claveleuses, varioliques, et avec une netteté non moins grande, dans le cancer, ont une ressemblance précise avec les formes évolutives des protozoaires, ce qui m'a conduit à donner aux maladies bryocytiques le nom de *maladies à protozoaires.*

Toutes ces recherches, qui reposent sur un énorme matériel d'étude, en particulier pour les maladies éruptives et le cancer, n'ont pu déterminer les expérimentateurs à une vérification qui ne pouvait avoir quelque valeur que si l'on faisait marcher simultanément l'étude du cancer et des autres maladies bryocytiques, tant au point de vue des lésions que de la symptomatologie et de la pathogénie. Malgré tous mes efforts, l'on s'est dégagé, en général, de l'étude des formes parasitaires intracellulaires volumineuses qui sont indispensables pour la détermination de la nature du virus, et que je maintiens dans leur intégralité.

On s'est acharné à les considérer comme des dégénérescences cellulaires, tant dans le cancer que dans les lésions nodulaires des maladies éruptives, en particulier dans les nodules cornéens où elles sont cependant faciles à analyser.

On a été ainsi amené à porter toute l'attention sur les *formes invisibles* qui ne peuvent, d'emblée, apporter des notions utiles pour la nature et la classification de ces parasites.

Le véritable plan à suivre pour l'étude de ces maladies cancérigènes, et, par suite, du cancer, doit être de faire marcher parallèlement : l'étude des lésions, l'étude du virus dans les cellules, la vie symbiotique cellulo-parasitaire, l'étude de l'évolution de sporozoaires connus, dans leur vie intracellulaire, normale ou pathologique (tumeurs des poissons), la recherche de milieux de culture applicables à des formes volumineuses et aussi aux formes invisibles, de façon à pouvoir déterminer, chez celles-ci comme chez les formes intracellulaires volumineuses, les caractères biochimiques de leur molécule.

Il faudrait, en outre, reprendre, chez les animaux, *l'inoculation* de protozoaires connus, comme je l'ai tenté pour les formes kystiques des Myxosporidies de la truite, du ver de terre et

pour les Klossia de l'escargot, de façon à déterminer la qualité des proliférations cellulaires par rapport aux stades de ces parasites inoculés en les comparant aux formes rencontrées dans les maladies bryocytiques.

Il faudrait enfin, en partant de la nature de ces virus, s'attacher avec ténacité à la recherche des observations cliniques qui, chez l'homme ou les animaux, permettrait de fixer les conditions étiologiques et pathogéniques des maladies bryocytiques et, en particulier, du cancer.

J'ai rapporté une de ces observations typiques : chez un médecin, pénétration profonde dans la langue, au cours d'un repas, d'une arête de truite insuffisamment cuite ; après une quinzaine de jours, élimination d'un fragment de l'arête, puis formation d'un nodule dur, et seconde élimination d'un fragment d'arête, puis développement rapide du nodule vers un cancer de la langue à marche rapide (vérifié par l'examen microscopique), les muscles attenants aux arêtes des truites (de cette région) étaient bourrés de kystes de myxosporidies.

Dans cette grande question des maladies bryocytiques ou cancérigènes, les médecins n'ont pas obéi à cette règle qui veut qu'une hypothèse, qui réunit des maladies en apparence si dissemblables, doive être étudiée simultanément dans tous les problèmes qu'elle soulève. Malheureusement, les savants se sont limités chacun à un point de la vaste question : les bactériologistes se cantonnent dans les formes invisibles ; les protologistes pensent bien qu'il y a des ressemblances entre les inclusions du cancer et de la clavelée et les formes de protozoaires, mais ils ne veulent pas aller au delà ; les anatomopathologistes continuent à affirmer que les formes parasitaires intracellulaires ne sont que des produits de dégénérescence et, en désespoir de cause, ils se limitent à l'étude morphologique des lésions cancéreuses pour déterminer les types histologiques qui permettent d'acquérir quelques données pour le pronostic et la thérapeutique, mais ils ont oublié que la morphologie leur avait fait classer la tumeur actinomycosique parmi les sarcomes les plus typiques et qu'elle n'en a pas retiré grand honneur. Cette étude de la morphologie pour la morphologie ne fournit aucun éclaircissement sur la signification de la lésion de la cellule bryocytique et elle ne peut qu'apporter un obstacle à la connaissance de la nature du cancer, puisqu'elle nous éloigne du virus spécifique inclus qui gouverne cette morphologie et, par suite, nous éloigne

de la recherche d'une méthode thérapeutique applicable à l'ensemble de ces maladies.

Nous devons nous laisser diriger par cette notion que la cellule cancérigène présente tous les caractères d'une *cellule enflammée*, mais il ne s'agit pas d'une inflammation colliquative à polynucléaires, ni d'une inflammation à mononucléaires, mais d'un type inflammatoire qui met en jeu, pour la défense, les cellules fixes conjonctives et épithéliales, surtout épithéliales, qui font retour à leur type phagocytaire.

Si la prolifération de ces cellules, devenues atypiques, nourrit le parasite, le défend contre une action curative venue de l'extérieur et forme une masse qui épuise l'organisme, on peut la considérer aussi comme une masse de défense où l'organisme essaie d'enfermer le parasite et de le détruire.

J'ai essayé de tirer, de ces *notions générales, des directives thérapeutiques*. La sérothérapie spécifique, c'est-à-dire la médication pathogénique vraie, par production d'un sérum curateur par le virus lui-même, n'a pas donné de résultats, en général.

Pour tenir compte de la masse cellulo-parasitaire, j'ai essayé, pour obtenir un sérum anticancéreux plus actif, d'injecter, chez l'âne, de grandes quantités de produits de trituration fine de tumeur cancéreuse à marche rapide, jusqu'à saturation ; le sérum obtenu, injecté à des cancéreux, m'a donné, chez deux malades, des résultats permettant l'espoir d'aboutir à un sérum curateur. Chez un cancer de la lèvre avec énorme ganglion sous-maxillaire ulcéré, après une série de dix injections de 10 centimètres cubes, il y eut désagrégation rapide de la tumeur jusque vers une transformation kystique quasi totale ; mais tout à coup, reprise de la tumeur au niveau d'un petit nodule restant.

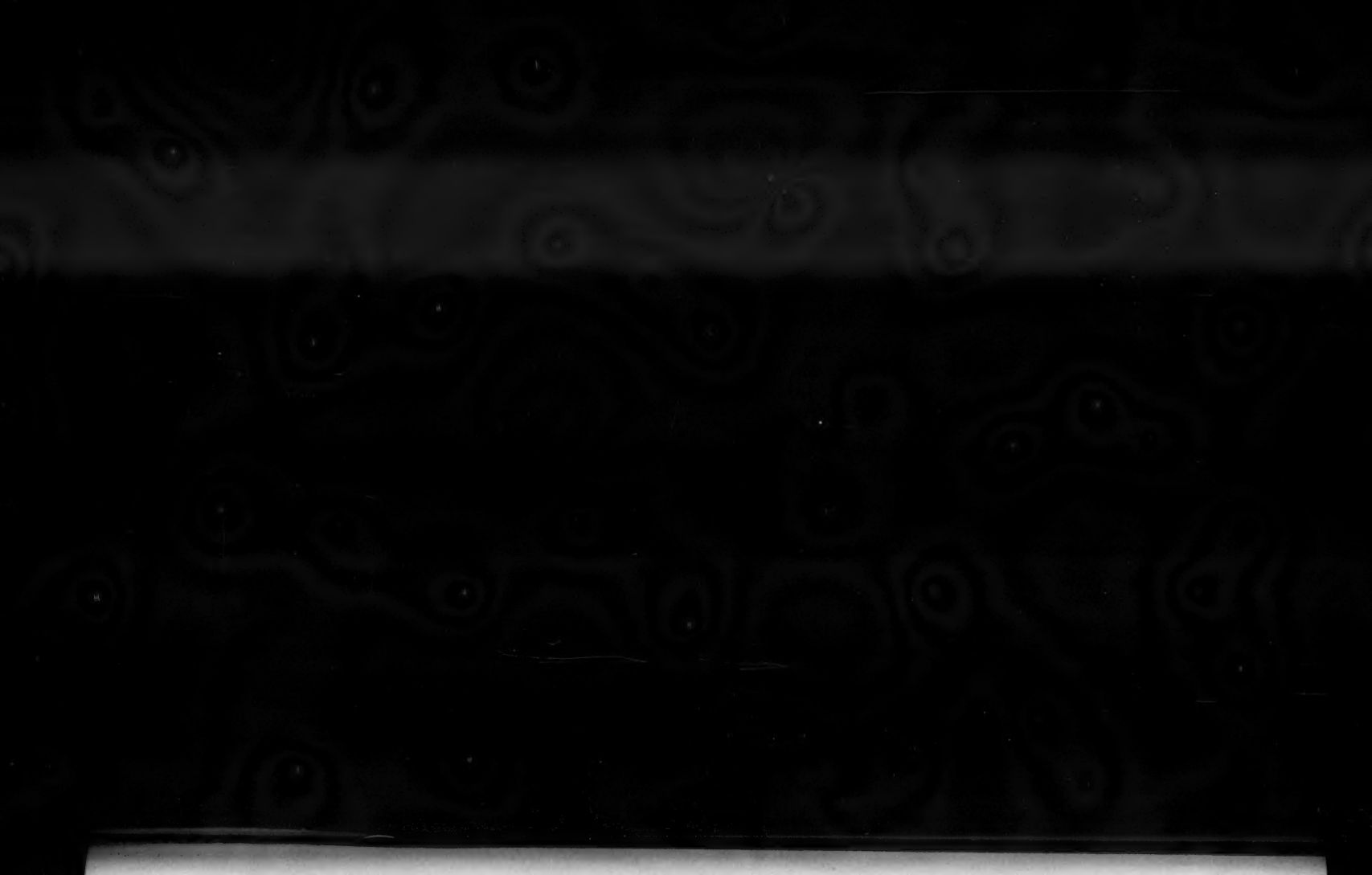
Espérant pouvoir obtenir une action plus efficace en agissant d'abord par une action cytolitique sur la cellule proliférée de la néoformation, j'ai injecté à des cancéreux du sein d'abord un sérum obtenu chez l'âne par injection de cellules glandulaires du sein normal, et, à la suite, injection de sérum anticancéreux obtenu par injections massives du cancer du sein à l'âne ; je n'ai rien obtenu.

D'un autre côté, Pasteur, après avoir constaté l'affinité du virus rabique pour le système nerveux et l'action de la substance rabique atténuée, arrive au traitement de la rage en partant de l'inoculation de moelle rabique très atténuée ; mais il se rend compte qu'il détermine une action vaccinante et non curative.

Si on inocule du claveau virulent à la peau de l'agneau, on obtient un chancre volumineux, puis, à la période de résolution, le virus passe rapidement dans le sang pour aller produire dans les tissus une éruption généralisée et la mort. Si l'on injecte, avant le passage du virus dans le sang, c'est-à-dire peu de temps après l'inoculation à la peau, du sérum anticlaveleux, l'éruption générale ne se produit pas, et la maladie se réduit au chancre d'inoculation, qui laisse une immunisation durable. Mais cette méthode de *séro-clavélisation*, que j'ai décrite en même temps que Borrel, ne répond pas à une action curative.

Devant l'impossibilité d'aboutir à une thérapeutique spécifique vraie, on a cherché à découvrir les agents d'une thérapeutique spécifique empirique (tel le mercure dans la syphilis ou la quinine dans la malaria), mais cette chimiothérapie n'a pas donné davantage de résultats.

On est amené à rechercher une *thérapeutique biologique*, indépendante de toute spécificité, par la détermination de la nature de la molécule active du virus et de la molécule de la cellule bryocytique et, par leur inter-réaction, jusqu'à l'obtention de principes chimiques capables de neutraliser ou de détruire le virus ou de modifier les conditions cellulo-humorales propres à empêcher son développement.

Le Gérant : J. CAROUJAT.

Imprimé par Imp. A. COUESLANT (*personnel intéressé*)
à Cahors (France). — 59.608